

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Modelování a simulace činnosti kardiorepiračního systému
Modeling and Simulation of Cardiorespiratory System

Zadání diplomové práce

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Barbora Kosiecová**
Studijní program: N2649 Elektrotechnika
Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství
Téma: Modelování a simulace činnosti kardiorepiračního systému
Modeling and Simulation of Cardiorespiratory System
Jazyk vypracování: čeština

Zásady pro vypracování:

1. Seznámení se se základními pojmy z oblasti modelování se zaměřením na modelování biomedicínských systémů.
2. Seznámení se s problematikou modelování kardiorepiračního systému.
3. Sestavení multikompartmentového modelu činnosti kardiorepiračního systému.
4. Implementace funkčního modelu kardiorepiračního systému ve zvoleném simulačním prostředí a vizualizace vybraných průběhů.
5. Analýza vytvořeného modelu, porovnání dosažených výsledků oproti předpokládaným výsledkům.
6. Zhodnocení dosažených výsledků práce, závěr.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] ECK, Vladimír a Miroslav RAZÍM. *Biokybernetika*. Učební texty ČVUT Praha, fakulta elektrotechniky. Praha : České vysoké učení technické, 1996. ISBN 80-01-01445-2.
- [2] HOLČÍK, Jiří. *Modelování a simulace biologických systémů*. Praha : České vysoké učení technické, 2006. ISBN 80-01-03470-4.
- [3] PAZOUREK, Jaroslav. *Simulace biologických systémů*. Praha: Grada Publishing, 1992. 284 s. ISBN 80-85623-13-7.
- [4] POTŮČEK, Jiří. *Metodologie modelování biologických systémů*. Vyd. 1. V Praze: České vysoké učení technické, 2009. 191 s. ISBN 978-80-01-04412-4.
- [5] FARKAS, Miklós. *Dynamical Models in Biology*. San Diego, CA: Academic Press, c2001. 187 s. ISBN 978-0-12-249103-0.
- [6] BATZEL, J. J., F. KAPPEL, D. SCHNEDITZ a H. T. TRAN. *Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, c2007. xix, 274 s. ISBN 978-0-89871-617-7.
- [7] MEURS, Willem van. *Modeling and simulation in biomedical engineering: applications in cardiorespiratory physiology*. 1. New York: McGraw-Hill, c2011, xx, 193 p. ISBN 978-0-07-171445-7.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Štěpán Ožana, Ph.D.**

Datum zadání: 01.09.2015

Datum odevzdání: 29.04.2016



doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

„Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala“.

V Ostravě dne 27. 4. 2016

A handwritten signature in blue ink, reading "Kosířová", is written over a horizontal dotted line.

Podpis studenta

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala vedoucímu mé diplomové práce panu doc. Ing. Štěpánu Ožanovi, Ph. D. za odborné vedení, cenné rady, ochotu a čas věnovaný konzultacím.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá problematikou modelování a simulací kardiorepiračního systému. Tento model vychází z kardiovaskulárního a respiračního systému, které jsou navzájem mezi sebou propojeny společnými parametry.

Úvod práce je věnován základním pojmům z oblasti modelování se zaměřením na modelování biomedicínských systémů. Také je zde zmíněna problematika fyziologie kardiorepiračního systému.

Tato diplomová práce popisuje princip a funkce kardiorepiračního systému, vytvoření matematického modelu a jeho implementaci při simulaci průběhů vybraných veličin. Součástí práce jsou tři případové studie, které byly vytvořeny modifikací základního modelu. První studie sleduje reakci kardiorepiračního systému na skokovou změnu koncentrace kyslíku v arteriální krvi C_{aO_2} . Druhá studie se zabývá modelováním LBNP testu. A třetí studie zkoumá reakci CVRS systému na snížení koncentrace okysličené venózní krve C_{vO_2} o 10% a následně o 15%. V závěru jsou zhodnoceny dosažené výsledky. Kardiorepirační model je realizován v softwaru MATLAB Simulink.

Klíčová slova

Srdce, plíce, dýchání, CO_2 , O_2 , modelování, simulace, kompartment, multikompartment, kardiovaskulární systém, respirační systém, kardiorepirační systém, MATLAB, Simulink, LBNP

Abstract

This thesis deals with the modeling and simulation of cardiorespiratory system. This model is based on the cardiovascular and respiratory system, which is mutually interconnected by common parameters.

Introduction is dedicated to basic concepts of modeling and is focused on the modeling of biomedical systems. The problem of the physiology of cardiorespiratory system is also mentioned there.

The thesis describes the principle and function of the cardiorespiratory system. It describes creation of the mathematical model and its implementation in the simulation waveforms of selected variables too. The thesis also contains three case studies, which were created by modifying the basic model. The first study deals with cardiorespiratory response to a step change in the concentration of oxygen in arterial blood C_{aO_2} . The second study focuses on modeling LBNP test. And third study examines reaction of CVRS system to reduction of the concentration of the oxygenation of venous blood C_{vO_2} by 10% and then 15%. In conclusion, there is evaluation of achieved results. Cardiorespiratory model is implemented in MATLAB Simulink software.

Key Words

Heart, Lungs, Breathing, CO_2 , O_2 , Modeling, Simulation, Compartment, Multicompartment, Cardiovascular system, Respiratory system, Cardiorespiratory system, MATLAB, Simulink, LBNP

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH VELIČIN, ZKRATEK A SYMBOLŮ	1
SEZNAM OBRÁZKŮ	4
SEZNAM TABULEK	6
1 ÚVOD	7
2 MODELOVÁNÍ A SIMULACE.....	8
2.1 MODEL A REÁLNÝ OBJEKT	8
2.1.1 Popis modelu	9
2.2 POSTUP PŘI MODELOVÁNÍ	9
2.3 SIMULACE	10
2.3.1 Platnost a věrnost modelu	11
2.3.2 Zjednodušení a věrohodnost modelu	11
2.4 CÍLE A DŮSLEDKY PŘI MODELOVÁNÍ	11
2.5 SYSTÉM	12
2.5.1 Vlastnosti systému	12
2.5.2 Biologický systém	13
2.6 MATEMATICKÝ MODEL	14
2.7 KOMPARTMENT A MULTIKOMPARTMENTOVÝ MODEL.....	15
2.7.1 Zpětná vazba	15
3 KARDIORESPIRAČNÍ SYSTÉM.....	16
3.1 KARDIOVASKULÁRNÍ SOUSTAVA	16
3.1.1 Srdce.....	16
3.1.2 Systola a diastola	18
3.1.3 Frank-Starlingův mechanismus	19
3.1.4 Regulační mechanismy.....	20
3.2 RESPIRAČNÍ SOUSTAVA	21
3.2.1 Obecná charakteristika dýchání.....	22
3.2.2 Chemické regulace pro ventilaci.....	22
3.2.3 Respirační centrum	24
3.2.4 Bohrův a Haldanův efekt.....	27
3.2.5 Zákon ideálního plynu	28
4 MODEL KARDIORESPIRAČNÍHO SYSTÉMU	30
4.1 ROVNICE KARDIORESPIRAČNÍHO MODELU	31
4.1.1 Kardiovaskulární část	32
4.1.2 Respirační část	35
5 SIMULAČNÍ MODEL KARDIORESPIRAČNÍHO SYSTÉMU.....	38
5.1 PŘÍNOS A VYUŽITÍ CVRS MODELU	38
5.2 DEFINICE MATLABU A SIMULINKU	38
5.2.1 Použité funkční bloky v Simulinku	38
5.3 POPIS BLOKŮ PROPOJUJÍCÍ RS A CVS SYSTÉM.....	40
5.3.1 Plicní kompartment.....	40
5.3.2 Kompartment přepočtu CaO_2 na PaO_2	41

5.3.3	<i>Tkáňový kompartment</i>	43
5.3.4	<i>Systémový periferní kompartment</i>	44
5.3.5	<i>Pulmonální periferní kompartment</i>	45
5.3.6	<i>Použité parametry a srovnání normálních fyziologických hodnot s výslednými hodnotami CVRS</i>	46
6	ANALÝZA ŘEŠENÍ KARDIORESPIRAČNÍHO MODELU	49
6.1	PŘÍPADOVÁ STUDIE Č. 1: PORUCHA KONCENTRACE O ₂ V ARTERIÁLNÍ KRVÍ.....	49
6.2	PŘÍPADOVÁ STUDIE Č. 2: LBNP TEST.....	52
6.2.1	<i>Rozšíření základního modelu za účelem simulace LBNP testu</i>	55
6.3	PŘÍPADOVÁ STUDIE Č. 3: PORUCHA KONCENTRACE O ₂ VE VENÓZNÍ KRVÍ.....	63
6.3.1	<i>Výsledné průběhy koncentrací a tlaků po skokové změně C_vO₂</i>	64
7	ZÁVĚR	71
8	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	73
9	SEZNAM PŘÍLOH	75

Seznam použitých veličin, zkratek a symbolů

Zkratka	Název	Jednotka
a_0, b_0, c_0	Disociační parametry pro kyslík	[l], [mmHg ⁻¹], [-]
$\alpha_\ell, \beta_\ell, \gamma_\ell$	Koeficienty kontraktility levé komory	[min ⁻²], [mmHg/min], [min ⁻¹]
$\alpha_r, \beta_r, \gamma_r$	Koeficienty kontraktility pravé komory	[min ⁻²], [mmHg/min], [min ⁻¹]
A_{pesk}	Konstanta ve vzorci pro systémový odpor	[(mmHg·min)/l]
c	Konstanta souladu	[l/mmHg]
c_{ap}	Konstanta souladu arteriálního plicního oddílu	[l/mmHg]
c_{as}	Konstanta souladu arteriálního systémového oddílu	[l/mmHg]
c_l	Konstanta souladu relaxované levé komory	[l/mmHg]
c_r	Konstanta souladu relaxované pravé komory	[l/mmHg]
c_{vp}	Konstanta souladu žilního plicního oddílu	[l/mmHg]
c_{vs}	Konstanta souladu žilního systémového oddílu	[l/mmHg]
C_{a,CO_2}	Koncentrace CO_2 v systémové arteriální krvi	[mmol/l]
C_{a,O_2}	Koncentrace O_2 v systémové arteriální krvi	[mmol/l]
C_{O_2}	Koncentrace O_2	[mmol/l]
C_{CO_2}	Koncentrace CO_2	[mmol/l]
C_{v,B,CO_2}	Koncentrace CO_2 ve venózní krvi vycházející z mozkové tkáně	[mmol/l]
C_{v,CO_2}	Koncentrace CO_2 ve venózní systémové krvi	[mmol/l]
C_{v,O_2}	Koncentrace O_2 v žilní systémové krvi	[mmol/l]
CO_2	Oxid uhličitý	[-]
CVS	Kardiovaskulární systém	
CVRS	Kardiorespirační systém	
F_B	Průtok krve mozkové tkáně	[l/min]
F	Krevní průtok	[l/min]
F_p	Pulmonární krevní průtok	[l/min]
F_s	Systémový krevní průtok	[l/min]
H	Tepová frekvence	[min ⁻¹]
k	Koeficient v Bazzetově vzorci	[-]
K	Konstanta ve vzorci pro biochem. energ. průtok	[l]
k_{CO_2}	Konstanta fyziologického CO_2 disociační křivky	[l]
K_{CO_2}	Fyziologický sklon CO_2 disociační křivky	[l/mmHg]
K_1	konstanta pro O_2 disociační křivky	[l]
K_2	konstanta pro O_2 disociační křivky	[mmHg]
MR_{CO_2}	Ustálený stav metabolické produkce CO_2	[l/min]
MR_{O_2}	Ustálený stav metabolické produkce O_2	[l/min]
M_0	Rychlost metabolismu při nulovém zatížení	[l/min]

M_T	Rychlost metabolismu pro oblast tkání	[l/min]
O_2	Kyslík	[-]
P	Tlak	[mmHg]
P_a	Krevní tlak v arteriích	[mmHg]
P_{ap}	Krevní tlak v pulmonárních arteriích	[mmHg]
P_{as}	Krevní tlak v systémových arteriích	[mmHg]
P_{vp}	Krevní tlak v pulmonárních žilách	[mmHg]
P_{vs}	Krevní tlak v systémových žilách	[mmHg]
P_{a,CO_2}	Parciální tlak CO_2 v arteriální krvi	[mmHg]
P_{a,O_2}	Parciální tlak O_2 v arteriální krvi	[mmHg]
P_{i,CO_2}	Parciální tlak CO_2 v nadechnutém vzduchu	[mmHg]
P_{i,O_2}	Parciální tlak O_2 v nadechnutém vzduchu	[mmHg]
P_{O_2}	Parciální tlak O_2	[mmHg]
P_{v,CO_2}	Parciální tlak CO_2 v žilní krvi	[mmHg]
P_{v,O_2}	Parciální tlak O_2 v žilní krvi	[mmHg]
Q_{co}	Srdeční výdej	[l/min]
Q_ℓ	Srdeční výdej levé komory	[l/min]
Q_r	Srdeční výdej pravé komory	[l/min]
R	Odpor	[(mmHg·min)/l]
R_p	Odpor v periferním pulmonárním bloku	[(mmHg·min)/l]
R_s	Odpor v periferním systémovém bloku	[(mmHg·min)/l]
RS	Respirační systém	
S_ℓ	Kontraktilita levé komory	[mmHg]
S_r	Kontraktilita pravé komory	[mmHg]
τ_B	Plicní mozkové zpoždění	[min]
τ_P	Plicní karotidové zpoždění	[min]
τ_T	Plicní tkáňové zpoždění	[min]
τ_v	Tkáňové plicní zpoždění	[min]
V_0	Klidový objem relaxované komory	[l]
V_{a,CO_2}	Efektivní objem CO_2 v plicním kompartmentu	[l]
V_{a,O_2}	Efektivní objem O_2 v plicním kompartmentu	[l]
\dot{V}_A	Alveolární ventilace	[l/min]
V_{T,CO_2}	Efektivní objem CO_2 uloženého ve tkáni	[l]
V_{T,O_2}	Efektivní objem O_2 uloženého ve tkáni	[l]
V_{diasl}	End-diastolický objem levé komory	[l]
V_{diasr}	End-diastolický objem pravé komory	[l]
V_{strl}	Střední objem levé komory	[l]
V_{strr}	Střední objem pravé komory	[l]
V_{sysl}	End-systolický objem levé komory	[l]
V_{sysr}	End-systolický objem pravé komory	[l]

V_{tot}	Celkový objem krve	[l]
V_u	Klidový objem	[l]
W	Zátěž	[W]

Seznam obrázků

Obr. 3.1 Anatomie srdce [10]	16
Obr. 3.2 Stavba cév [10]	17
Obr. 3.3 Poloha baroreceptorů [5]	21
Obr. 3.4 Periferní a centrální senzory [5]	23
Obr. 3.5 Disociační křivka plodu dítěte a dospělého člověka [5]	26
Obr. 3.6 Bohrův a Haldeneův efekt [20]	28
Obr. 4.1 Blokové schéma CVRS [5]	30
Obr. 4.2 Detailní popis blokového schématu CVRS	31
Obr. 5.1 Blok pro plicní kompartment	40
Obr. 5.2 Blokové schémata pro plicní kompartment	41
Obr. 5.3 Blok pro přepočítání Ca_{O_2} na Pa_{O_2}	41
Obr. 5.4 Blokové schéma přepočtu Ca_{O_2} na Pa_{O_2}	42
Obr. 5.5 Blok pro úpravu dynamiky	42
Obr. 5.6 Blok pro tkáňový kompartment	43
Obr. 5.7 Bloková schémata pro tkáňový kompartment	43
Obr. 5.8 Blok pro periferní blok	44
Obr. 5.9 Blokové schéma pro periferní blok	44
Obr. 5.10 Blok pro pulmonální periferní blok	45
Obr. 5.11 Blokové schéma pro pulmonální periferní blok	45
Obr. 6.1 Umístění bloku Step na výstup C_{aO_2}	49
Obr. 6.2 Nastavení bloku Step	50
Obr. 6.3 Průběh změny koncentrace CO_2 v arteriální krvi	50
Obr. 6.4 Průběh změny tepové frekvence	51
Obr. 6.5 Průběh změny koncentrace CO_2 ve venózní krvi	51
Obr. 6.6 Průběh změny středního objemu pravé komory	52
Obr. 6.7 Blokové schéma CVRS modelu [5]	53
Obr. 6.8 Blok celkového objemu krve	55
Obr. 6.9 Blokové schéma celkového objemu krve	56
Obr. 6.10 Blok klidového objemu	56
Obr. 6.11 Blokové schéma klidového objemu	57
Obr. 6.12 Horní arteriální systémový blok	58
Obr. 6.13 Blokové schéma horního arteriálního systémového bloku	58
Obr. 6.14 Dolní arteriální systémový blok	58
Obr. 6.15 Blokové schéma dolního arteriálního systémového bloku	59
Obr. 6.16 Dolní žilní systémový blok	59
Obr. 6.17 Blokové schéma dolního venózního systémového bloku	59
Obr. 6.18 Horní žilní systémový blok	60
Obr. 6.19 Blokové schéma horního žilního systémového bloku	60
Obr. 6.20 Dolní periferní systémový blok	61
Obr. 6.21 Blokové schéma dolního periferního systémového bloku	61

Obr. 6.22 Blok průtoku krve artériemi	61
Obr. 6.23 Blokové schéma průtoku krve artériemi	61
Obr. 6.24 Horní periferní systémový blok	62
Obr. 6.25 Blokové schéma horního periferního systémového bloku	62
Obr. 6.26 Průtok krve vénami	62
Obr. 6.27 Blokové schéma průtoku krve vénami	62
Obr. 6.28 Blok tkáňového kompartmentu se skokovou změnou na výstupu C_{vO_2}	64
Obr. 6.29 Nastavení bloku Step se snížením C_{vO_2} o 10%	64
Obr. 6.30 Průběh koncentrace O_2 v arteriální krvi	65
Obr. 6.31 Průběh koncentrace CO_2 v arteriální krvi	65
Obr. 6.32 Průběh koncentrace CO_2 ve venózní krvi	66
Obr. 6.33 Průběh tlaku O_2 v arteriální krvi	66
Obr. 6.34 Průběh tlaku CO_2 v arteriální krvi	67
Obr. 6.35 Průběh koncentrace O_2 v arteriální krvi	67
Obr. 6.36 Průběh koncentrace CO_2 v arteriální krvi	68
Obr. 6.37 Průběh koncentrace CO_2 ve venózní krvi	68
Obr. 6.38 Průběh tlaku O_2 v arteriální krvi	69
Obr. 6.39 Průběh tlaku CO_2 v arteriální krvi	69

Seznam tabulek

Tab. 5.1 Základní parametry hodnot	46
Tab. 5.2 Tabulka srovnání fyziologických hodnot s hodnotami CVRS	47
Tab. 6.1 Srovnání hodnot u LBNP testování	63
Tab. 6.2 Hodnoty proměnných po skokové změně C_{vO_2} (10%)	70
Tab. 6.3 Hodnoty proměnných po skokové změně C_{vO_2} (15%)	70

1 Úvod

Diplomová práce se zabývá problematikou modelování a simulace kardiopulmonálního systému. Popisuje princip a funkce kardiopulmonálního systému, vytvoření multikompartmentového matematického modelu a jeho implementaci ve formě simulačního modelu v prostředí MATLAB Simulink. Tento simulační model umožňuje zkoumat průběhy vybraných veličin jako odezvu na změnu jiných vybraných veličin. Model vychází z kardiiovaskulárního a respiračního systému, které jsou navzájem mezi sebou propojeny.

Respirační systém spolu s kardiiovaskulárním systémem patří mezi jedny z nejdůležitějších systémů v lidském těle. Oba systémy mají za úkol dodávat živiny a O_2 , které jsou potřebné pro metabolismus. Dochází k jejich vstřebávání v energetickém procesu a odstranění CO_2 , který je v tomto případě odpadní látkou metabolismu. Kardiiovaskulární a respirační soustava musí být ve vzájemném souladu vzhledem k potřebám ve tkáních a zejména ve svalech. Centra této koordinace jsou uložena v prodloužené míše. „Na základě informací o obsahu O_2 a CO_2 v krvi, které jsou zaznamenány pomocí receptorů v cévách i v mozku, dochází ke koordinaci jednotlivých činností kontrolním systémem [4]“. Kardiiovaskulární systém vytváří a pečuje o stálé vnitřní prostředí, a proto je dobrým ukazatelem zdravotního stavu jedince. Součástí teorie jsou také základní pojmy z oblasti modelování se zaměřením na modelování biomedicínských systémů. [4][5][6]

Praktická část popisuje princip a funkce kardiopulmonálního systému, vytvoření co možná nejpřesnějšího matematického modelu a jeho implementaci při simulaci průběhů vybraných veličin. Respirační systém je složen z regulátoru, plicního, tkáňového a mozkového kompartmentu. Regulátor v tomto případě není zapojen ve zpětnovazebním zapojení, jeho funkcionalita je formulována empiricky dle (Batzel, 2007). Plicní a tkáňový kompartment je tvořen pomocí rovnic, které popisují příjem O_2 a odběr CO_2 . Mozkový kompartment je tvořen rovnicemi, které charakterizují chování CO_2 . Součástí jsou také bloky, které představují dopravní zpoždění. Tyto bloky slouží k přenosu krevních plynů, které propojují jednotlivé kompartmenty (plicní, tkáňový, mozkový, regulátor) mezi sebou. Kardiiovaskulární systém se skládá z regulátoru baroreceptorové smyčky, celkového objemu krve, zátěže, pravé a levé části srdce. Baroreceptorová smyčka patří k nejdůležitějším regulačním smyčkám, pokud se jedná o krátkodobé regulace. Baroreceptory reagují na roztahování stěn tepen.

V práci je provedena analýza modelu, která obsahuje tři případové studie. Cílem těchto experimentů je provést simulaci systému při zvolených změnách parametrů a sledovat celkové reakce. První studie sleduje reakci kardiopulmonálního systému na skokovou změnu koncentrace kyslíku v arteriální krvi. Druhá studie se zabývá reakcí systému během LBNP testu. A poslední studie pozoruje reakci CVRS systému na snížení koncentrace okysličené venózní krve C_{vO_2} o 10% a následně o 15%.

2 Modelování a simulace

Jak modelování, tak i simulace představují aktivitu, která je spojená s tvorbou modelů reprezentujících objekty reálného světa. Většinou se jedná o zjednodušený popis reálného stavu sestavený na základě zkušeností a informací, který představuje chování a strukturu reálného systému a slouží ke kvantifikaci a predikci.

Modelování je metoda zabývající se experimentálním zkoumáním určitého procesu, která je založena na výměně stávajícího procesu za jiným jemu podobným. Zaměřený proces může nabývat buď, stejné nebo fyzikální podstaty, popřípadě může být nahrazen abstraktním modelem. Zjednodušeným způsobem je modelování souhrn aktivit, které vedou ke vzniku matematického modelu a současně reprezentuje strukturu a chování reálného systému.

Simulace je určena k ověření správné činnosti modelu a k získání nových znalostí o chování reálných systémů. Principem simulace je nahrazení původního systému simulačním modelem, kdy dochází ke zpětnému využití poznatků ze simulačního systému nazpět na systém původní. V dnešní době je simulace systémů považována za samostatný vědní obor, který využívá poznatky z oblastí kybernetiky, matematiky, teorie systémů a teorie řízení. [1][2][3][4]

Za pomoci kybernetického modelu je na začátku modelování nashromážděno velké množství informací a výsledků o biologickém systému. Na tomto sběru dat se podílí matematici či technici. Kybernetický model umožňuje získat časové průběhy vstupních veličin, stavových veličin a parametrů objektů, které následně využije specialista k dalšímu vysvětlení a rozvoji znalostí týkající se biologického objektu. [4]

2.1 Model a reálný objekt

Modelem se rozumí zjednodušený abstraktní popis reálného objektu. Jedná se o instrukce pro generování dat, které popisují chování reálného objektu. Modely mohou být založeny i na experimentálních datech. Tato neúplná data mohou být způsobena nedokonalým vzorkováním, a tím vyvolají různá omezení při tvorbě modelu. Díky neznámé struktuře systému se uvádí jen hypotéza o struktuře modelu. Tedy model není statický a vyvíjí se v čase podle nových informací o systému rozšiřující daný model. [4]

Při modelování se využívá reálný objekt. Reálný objekt se zabývá zkoumáním reálné části světa a může být brán jako zdroj dat popisující své chování. Lze jej rozdělit na:

- přirozený (květina, mraveniště,...),
- umělý (počítač,...),
- existující nebo plánovaný. [1]

Reálný objekt a model jsou společně propojeny relacemi:

- abstrakce – je zobecnění, kdy se berou v úvahu nejdůležitější složky reálného systému a opomíjejí se méně podstatné rysy. Důležitost je hodnocena dle relativního vlivu prvků systému na jeho dynamiku.

- interpretace – vysvětlení vztahu mezi modelem a reálným systémem. Pokud nelze vysvětlit parametry modelu, tak ani nelze na reálném systému měřit jeho vlastnosti. [1]

Pro zjednodušení popisu reálného objektu se používá model, který může nabývat charakteru abstraktního nebo fyzického:

- abstraktní (formální) model – je tvořen nehmotným modelem. Tento model popisuje daný systém a vyjadřuje normy reálného světa. Jsou zde zahrnuty matematické modely a modely, které jsou popsány programovacími jazyky.
- fyzický (realizační) model – je tvořený umělým nebo přirozeným hmotným systémem. Tento model je vytvořený podle matematické nebo fyzikální podobnosti. [1][4]

2.1.1 Popis modelu

Model může být popsán dvěma způsoby:

- formální popis – je vyjádřen pomocí matematických prostředků, vztahů mezi prvky systémů a jejich proměnných hodnot, funkcí modelu aj. Formální popis využívá matematický model, který je vytvořen podle matematického zápisu (např. diferenciální rovnice).
- neformální popis – využívá přirozený jazyk nebo bloková schémata, která vycházejí ze základních funkcí a rysů reálného systému. K neformálnímu popisu se využívají popisné proměnné a parametry, základní vztahy a předpoklady, které slouží jako podklad pro veškeré fáze návrhu a ověřování funkce modelu. [1][4]

2.2 Postup při modelování

K modelování se využívá třech základních přístupů, které závisí na tom:

- jak moc je model složitý
- zda struktura modelu se shoduje se strukturou reálného systému
- zda je model založený na zkoumání experimentálních dat nebo na teoretických znalostech daného problému. [1][4]

Při modelování je vhodné se držet těchto zákonů:

- zaměřit se na určité cíle a nesnažit se vytvořit zcela obecný model,
- zvolit vhodnou úroveň náročnosti,
- zapojit do modelu jen potřebné vlastnosti, vyvarovat se veškerým znalostem o reálném systému,
- neplánovat vznik modelu na delší dobu než rok,
- použít existující model. [1]

Matematické a počítačové modelování spolu se simulací je složené ze dvou fází:

- vytvoření modelu a jeho ověření (identifikace),
- simulační experimenty (simulace). [1]

V první řadě se nadefinuje daný problém a důvod jeho řešení. Pokud je možné vzniklý problém řešit pomocí počítačového modelování, je nutné shromáždit důležité údaje a informace, které lze pro řešení využít. Po shromáždění těchto důležitých podkladů, lze zformulovat hypotézu, která nadefinuje a připraví experimenty. Experimentem se rozumí praktická činnost, která se orientuje k rozvoji poznání a mohou být chápány odlišně jako např. fyzické, vědecké, myšlenkové aj. Výhodou experimentu je jeho opakování za totožných podmínek. Experiment obsahuje algoritmus, který představuje soubor jasně daných předpisů, postupu práce, charakter a velikost změn proměnných veličin. [1][4]

Následuje vytvoření matematického modelu, který respektuje požadavky a zásady dané programovacími prostředky. Je potřeba specifikovat:

- rovnice, které charakterizují dynamiku stavu modelu a výstupních veličin,
- parametry modelu a jejich výchozí hodnoty,
- výchozí podmínky řešení soustavy pomocí definičních rovnic modelu,
- formáty souborů zkušebních dat. [1][4]

Následovně je zhotoven počítačový model, který je postupně zdokonalován prostřednictvím vstupních podmínek, a díky nim vznikají nové struktury. Nové struktury mají větší podobu pozorování nebo experimentu než předchozí struktura. Tento úsek modelování stále pokračuje, než je dosaženo optimální shody počítačového modelu s reálným systémem. V případě, že se počítačový model chová podobně jako reálný objekt, dochází k pokusům, které slouží k nabytí nových poznatků o reálném objektu. V konečné fázi je provedena aplikace výsledků. Počítačové pokusy a aplikace výsledků patří pod simulaci. [1][4][7]

2.3 Simulace

„Simulace je soubor aktivit sloužících k ověřování správnosti modelu a získání nových poznatků o činnosti reálných systémů [1].“ V zásadě je simulace proces počítačového modelování, kdy se počítač chová jako model [2].

Do simulace nepatří jen využití počítačového modelu a metod simulace systému k vytvoření matematického modelu, ale jsou do ní zahrnuty fáze v procesu poznávání.

Mezi základní fáze procesu se řadí:

- „vymezení systému u zkoumaného objektu
- vytvoření počítačového modelu
- ověření věrnosti počítačového modelu s reálným objektem
- provedení nových experimentů pomocí počítačového modelu
- aplikace výsledků na zkoumaný objekt [4].“

Zavedením pojmu simulace se definovaly modely mající význam v rozvoji vědeckého poznání. Patří zde modely mezních ustálených stavů i modely dynamických procesů a systémů. V těchto modelech je zahrnut zkoumaný systém. Model může být sestaven za pomoci počítače nebo jiných technických prostředků. Jak již bylo zmíněno na začátku kapitoly, simulaci lze nahradit obecným pojmem modelování. V opačném případě tento pojem nelze použít, neboť při simulaci dochází k přenesení získaných poznatků zpátky na zkoumaný objekt. [4]

2.3.1 Platnost a věrnost modelu

Základem je reálný objekt. Tento objekt je pomocí matematického modelu namodelován na zařízení, které umožňuje zpracovávat data popisující model. Nastává ověřování platnosti a věrnosti vytvořeného modelu. Platnost modelu znamená, jak model reprezentuje reálný objekt. Následně dochází k realizaci modelu, kdy se pomocí simulace ověřuje jeho důvěryhodnost. Věrnost stanovuje, zda realizační zařízení vystihuje model správně (např. správnost programu) a ověřuje se porovnáním výsledků počítačových výpočtů se vzorovými výsledky nebo lze srovnat výsledky s experimentálními daty. Pokud model nepracuje správně, dochází k úpravě matematického modelu nebo ke změně základní hypotézy.

Platnost modelu má 3 stupně:

- replikativní – model vytváří stejné úkony jako reálný objekt až doposud,
- predikční – model vytváří správná data ještě dříve než reálný objekt,
- strukturální – model vytváří správná data a vyjadřuje i pravdivý způsob generování dat v reálném objektu. [1][7]

2.3.2 Zjednodušení a věrohodnost modelu

V modelování je důležitým jevem zjednodušování modelu. To se projevuje v závislosti na tom, jak moc je složitý zkoumaný problém. Je důležité najít ideální poměr mezi zjednodušením a přijatelnou věrohodností modelu, neboť není možné, aby existovala úplná shoda mezi reálným objektem a jeho modelem. Tímto pravidlem se řídí simulační i matematický model.

Poměr mezi zjednodušením a přijatelnou věrohodností modelu závisí na typu dané úlohy, fyzikální znalosti problému a cíle řešení. Základem je, aby řešitel dovedl oddělit podstatné věci od nepodstatných. Díky tomu dojde k zjednodušení modelu a bude zachována věrnost modelu. Tím bude řešení nenákladné a přesné. [4]

2.4 Cíle a důsledky při modelování

Hlavním cílem aktivit, které jsou spojené s modelováním a simulací je pochopit chování reálných systémů. Tento způsob vede k lepšímu předpokladu či optimalizaci chování reálných objektů, a popř. lze zkonstruovat nové objekty. Cíle modelování a simulace jsou:

- stanovení vazeb mezi jednotlivými součástmi systému – získaná informace může být známa a nebo je potřeba ji získat z experimentálních dat.

- výpočet parametrů systému – parametry jako např. různé rychlostní konstanty, se mohou použít např. pro diagnostické účely. Pro přesnou specifikaci parametru je potřeba, aby model byl pevný se známou informací o činnosti systému. Tomu musí odpovídat i kvalita získaných experimentálních dat.
- integrace informací o systému – úkolem je snadněji vysvětlit procesy v rozsáhlých systémech, které se uplatňují současně a vytváří složité iterace mezi těmito procesy.
- predikce chování systému – při simulaci odezvy na odlišné parametry nebo vstupy systému lze použít model, kdy se mohou experimenty různě opakovat.
- identifikace rozdílů chování systému za různých experimentálních podmínek – při malé změně podmínek činnosti systému, dochází k významné změně v odezvách systému. Modely napomáhají určit citlivost chování systému vůči změnám podmínek činnosti.
- výuka a vzdělávání – modely slouží při vysvětlování činnosti obtížných systémů. [1]

Za pomoci reálných modelů lze:

- přesněji vyjádřit daný problém a jeho cíle,
- orientovat se ve složitějších vztazích,
- oddělovat podstatné od nepodstatných úkonů, a tím zjednodušovat pozorovaná fakta,
- odhalovat mechanismy jevů. [1]

2.5 Systém

Pojem systém je definován různě. Jedna z definic pochází od J. Pazourka, kdy je systém formulován jako soubor stanovených funkčních závislostí mezi vhodně zvolenými veličinami, které popisují chování objektu. Nebo dále může být definován jako komplex vzájemně na sebe působících elementů od L. von Bertalanffyho.

Při definování systému je důležité oddělit systém od jeho okolí, tj. oddělit zkoumané jevy od nesledovaných jevů. Následně po tomto procesu je důležité formulovat jejich vzájemný vztah, jak okolí působí na systém a naopak. [1][7]

2.5.1 Vlastnosti systému

Systémy se dělí na diskrétní a spojité:

- u diskrétních systémů probíhá děj postupně v jednotlivých prvcích, které plní předem stanovené funkce. Nejdříve dochází ke zpracování v jednom prvku a pak následuje přechod do prvku dalšího.
- u spojitých systémů děj probíhá spojitě ve všech prvcích. Tyto systémy se také nazývají jako dynamické. [4]

Mezi základní vlastnosti systému patří:

- struktura, která je tvořena množinou všech vazeb mezi prvky a podsystémy určitého systému.
- chování je známkou dynamiky systému, kdy dynamika vyvolá změnu v systému (stavu).
- stav systému je souhrn přesně stanovených podmínek a vlastností systému, které lze rozpoznat v určitém časovém okamžiku.
- stabilita systému umožňuje při změně vstupů a stavů prvků systému udržovat nezměněné vnější chování, i když dochází k procesům, které probíhají uvnitř systému. Stabilita je chápána jako vlastnost, kdy při změně počátečních podmínek dochází v systému k pohybu, který je málo odlišný od původního.
- okolí je tvořeno množinou prvků. Tyto prvky nejsou součástí určitého systému, ale jsou s tímto systémem svázány.
- veličiny (vazby), které charakterizují vliv okolí na systém, jsou označovány jako vstupy systému. Naproti tomu vnější projevy systému, které reprezentují jeho vliv na okolí, jsou označovány jako výstupy systému. [1][7]

Rozlišují se dva typy systémů:

- uzavřený systém – je systém, který je zcela izolovaný proti svému okolí,
- otevřený systém – je opakem uzavřeného systému, kdy dochází k výměně energie, hmoty či informací s jeho okolím. [1][7]

2.5.2 Biologický systém

Vlastnosti biologického systému jsou:

- přirozenost – biologické systémy nebývají uměle vytvořené člověkem,
- velký rozměr – biologické systémy obsahují větší počet stavových proměnných, které nejsou přesně známy,
- mají složitou hierarchickou strukturu,
- významná interakce, která je na všech úrovních jejich struktury,
- velké rozdíly, které se vyskytují mezi jednotlivými realizacemi,
- velké rozdíly v oblasti chování jednotlivých realizací v čase,
- experimenty, které jsou prováděny na jedincích různého typu, přinášejí různé výsledky,
- omezení počtu experimentů, které se dají opakovat za dostatečně srovnatelných podmínek,
- omezení provádění experimentů z hlediska prevence škod. [1]

Typ a charakter modelu je závislý na dominantních vlastnostech zkoumaného biologického systému. [1]

2.6 Matematický model

Matematický model slouží k vyjádření určitých vlastností sledovaného biologického objektu. Je založený na principu matematických či fyzikálních vztahů, které obsahují veličiny charakterizující chování systému. Matematické modely jsou tvořeny diferenciálními, integrálními či diferenčními rovnicemi. Také je možné matematické modely sestavit za pomoci vztahů z teorie množin, algebry, teorie pravděpodobnosti či matematické logiky. Je však nutné, aby tyto vztahy a rovnice byly přiřazeny ke konkrétnímu jevu či procesu. Toto je důležitá podmínka, která vede k tomu, aby se jednalo o matematický model. [4]

Při tvorbě matematického modelu se využívají dva typy postupů:

- induktivní postup – je postup, při kterém nejsou známy přesné zákony. Tento postup se nejčastěji využívá v biologii a medicíně.
- deduktivní postup – je postup, který zahrnuje sestavení matematického modelu a využívá platné zákony dané vědní disciplíny. Tento postup se používá tehdy, když je podstata řešených jevů dobře známá. [4]

Matematické prostředky lze rozdělit na různé typy podle:

- charakteru proměnných – př. logické, spojité, diskrétní,
- typu časové základny – př. spojité, diskrétní, nezávislé na čase,
- proměnnosti parametrů – př. nelineární, lineární, časové proměnné,
- vztahu k okolí – př. autonomní, neautonomní,
- deterministického charakteru parametrů a proměnných – př. nedeterministické, deterministické,
- vztahu k minulosti – př. s pamětí, bez paměti,
- vnitřní popis – stavový,
- vnější popis – vstupní a výstupní. [1]

V dřívější době bylo použití matematického modelu omezeno existencí analytického řešení. Matematický model lze realizovat za pomoci počítače, který dovoluje automatizovat výpočet rovnic. Tyto rovnice definují model a díky tomu může uživatel zadávat vstupy modelu a zpracovávat výstupy, které jsou získány pomocí počítače z výstupních zařízení v podobě grafických průběhů a tabulek. Uživatel může s modelem provádět různé experimenty, které by mohl dělat s reálným objektem. Toto mu umožňuje počítačové zpracování a závislost na programové podpoře. Model lze pozorovat za různých podmínek. Je možné nasimulovat chování systémů za podmínek, které nemohly nastat u reálného objektu. [4]

Využití matematického modelu je různé, přesto bude vymezeno hlavní pole působnosti:

- analýza soustav – systém je považován za originál. Struktura systému je známá anebo se dá zjistit. Chování systému je modelováno v různých podmínkách. To je výhodné z ohledu modelování stavů, které se nesmí objevit u originálu.

- syntéza soustav – systém není považován za originál. Prvně se navrhne struktura, která se potom modeluje. Účelem je zjistit chování modelu a díky tomu realizovat skutečnou soustavu.
- identifikace soustav – systém je znám a na základě experimentování je zjištěno neznámé chování systému. Pomocí experimentování je vytvořena pomyslná struktura, která je dále modelována. Chování pomyslných struktur je porovnáno s chováním originálu. Následně se upraví hypotézy a provedou se potřebné rozborů.
- simulátor systémů – model je použit k simulování reálné soustavy. Cílem je prověření součinnosti s nějakou jinou soustavou. [4]

Matematický model je tvořený buď blokovým nebo kompartmentovým schématem. Jednotlivé kompartmenty znázorňují dílčí úseky sledovaného systému. [4]

2.7 Kompartment a multikompartmentový model

K modelování biologických systémů se používají tzv. multikompartmentové modely. U těchto modelů se předpokládá, že sledovaná látka se nachází v diskrétních oblastech (kompartmentech). Pro snadnější zápis biologických dějů vznikl vědní obor multikompartmentová analýza. Tento obor je založen na definici kompartmentu.

Kompartment je myšlený prvek biologického systému, který v sobě koncentruje jedinou vlastnost biologického systému, kterou sleduje. Je chápán jako zóna systému, která je stanovena fyziologickým prostorem (krev, lidské tělo, oběhový systém). Kompartment je brán za homogenní systém, který je odlišitelný z kinetického hlediska.

Multikompartmentový systém je složen z konečného množství kompartmentů (makroskopické subsystémy). Tyto části jsou mezi sebou propojeny. Každý kompartment obsahuje vstup, kterým určitá vlastnost vstupuje do multikompartmentového systému. A dále obsahuje výstup, kterým kompartment opouští multikompartmentový systém. [7]

2.7.1 Zpětná vazba

Výsledné vlastnosti systému jsou ovlivněny vzájemnou návazností bloků systémů na sebe a tím tvoří uzavřené smyčky. Uzavřením smyčky dochází ke stavu, kdy určitá veličina ovlivňuje (nepřimo) samu sebe prostřednictvím jiných veličin. Zpětná vazba patří k nejzákladnějším principům v živé přírodě díky udržování stálých podmínek, ve kterých žije organismus.

Ovlivnění zpětné vazby může být:

- kladné – znamená účinek stejného smyslu vzhledem k situaci, která by nastala bez jejího působení
- záporné – účinek záporné vazby představuje opačný princip. [7]

3 Kardoirespirační systém

Tato kapitola se věnuje fyziologii člověka se zaměřením na kardiovaskulární a respirační systém. Děje, které se odehrávají ve zdravém (i nemocném) lidském těle jsou velice složité a náročné na popis a pochopení. V rámci tématu bude tato kapitola obsahovat fyziologický popis soustav a dějů, které budou potřebné pro pochopení a funkčnost modelu.

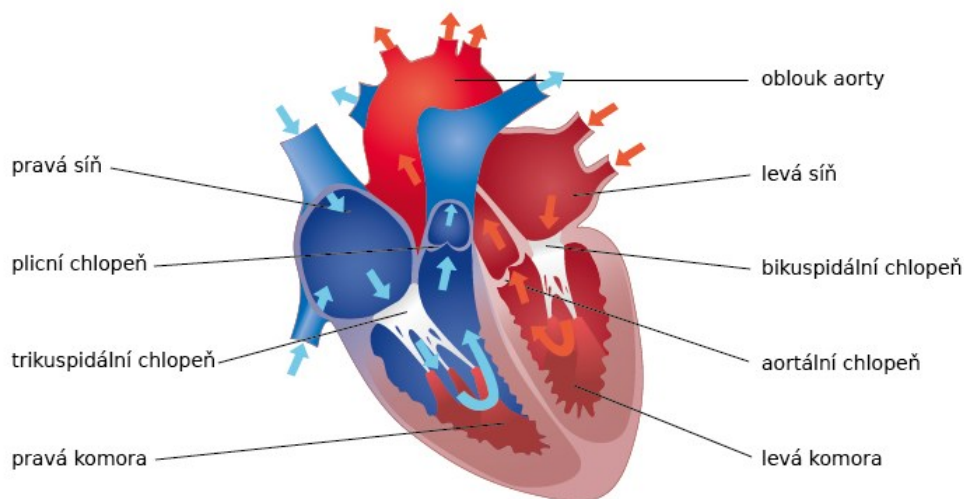
3.1 Kardiovaskulární soustava

Kardiovaskulární systém je uspořádán tak, aby efektivně plnil své nesčetné funkce. Uspořádání kardiovaskulárního systému je výsledkem fylogenetického vývoje v lidském těle.

Primárním úkolem CVS je splnit požadavky metabolismu na O_2 a dalších enzymů pro každou jednotlivou buňku organismu. Současně musí být odstraněn CO_2 a další konečné produkty metabolismu. Mimo jiné CVS přepravuje hormony a enzymy, které regulují funkci buněk. Aby byly tyto úkoly splněny, musí být funkční oběhový systém, kterým je krev čerpána do srdce. Oběhový systém se dělí do dvou oběhů, a to plicního, který transportuje krev do plic a systémového, který transportuje krev do tkání. [5][8]

3.1.1 Srdce

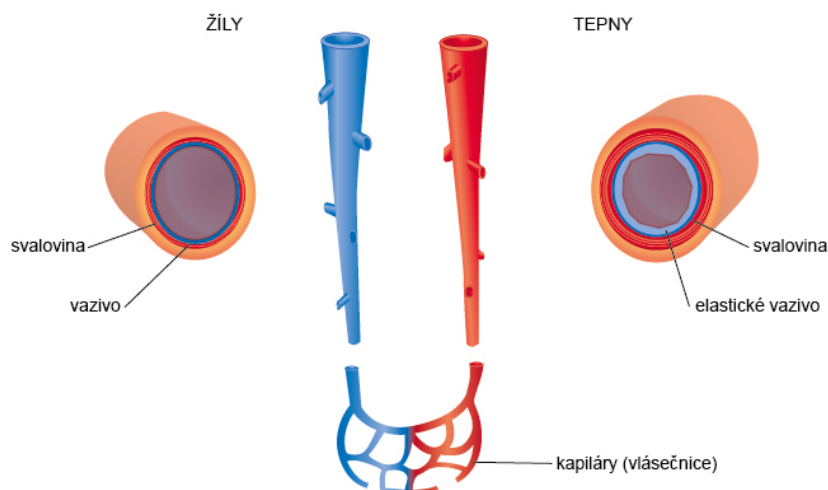
Srdce je dutý orgán, který je umístěn na bránici v mezihrudí. Je rozdělený přepážkou (septem) na pravou a levou polovinu. Každá polovina je dále rozdělená na síň (atrium) a komoru (ventriculus). [9]



Obr. 3.1 Anatomie srdce [10]

Síně efektivně zásobují komory, které slouží jako primární pumpy produkující tok krve skrz systém. Pravá síň a pravá komora (pravá část srdce) společně pracují jako jednotná pumpa, taktéž pracují i levá síň a levá komora (levá část srdce). Levá část srdce přijímá krev, která přichází z plic a je bohatá na O_2 . Tato krev je čerpána do aorty, první cévy arteriálního stromu, který rozvádí krev do celého těla. Cévy se postupně větví na menší cévy, z větších do menších systémových tepen a dále k systémovým arteriím směrem dolů do systémových kapilár. [5]

V kapilárách, které jsou potřebné pro metabolismu buněk, dochází k dodání O_2 a odstranění metabolických konečných produktů (CO_2). Krev, která opouští systémové kapiláry je obohacena o CO_2 a ochuzená o O_2 . Tato krev vstupuje do žilního systému a putuje, až do pravé síně přes žíly s postupně se zvětšujícím průměrem (žíly, žilky, horní a dolní dutá žíla). Pravá komora pumpuje krev do plicní tepny a plicního arteriálního stromu, který rozvádí krev do alveolární oblasti plic. V plicních kapilárách dochází k odstranění CO_2 a do krve vstupuje O_2 . Po opuštění této oblasti, krev teče přes plicní žíly k levé síni. Za klidových podmínek, jeden krevní oběh (přes systémový a plicní okruh), trvá přibližně jednu minutu. [5]



Obr. 3.2 Stavba cév [10]

Cévy systémového oběhu lze rozdělit do skupin podle jejich celkového průřezu nebo dle výsledné rychlosti proudění a odpovídajícího poklesu tlaku. Podél aorty a velkých a malých tepen se celková plocha průřezu příliš nemění. Tato plocha odpovídá rychlosti proudění, která se nepatrně sníží (z 0,2 m/s na 0,15 m/s). V tentýž okamžik dojde ke snížení průměrného krevního tlaku ze 100 mmHg na přibližně 90 mmHg. To se projevuje velmi malým odporem proti průtoku krve v systémovém oběhu. Největší pokles tlaku je v arteriolách, jejichž průměr je menší než 30-50 μm . Proto je odpor proti krevnímu toku tak vysoký. Tento odpor se může měnit, a to vazokonstrikcí či vazodilatací. Stěny cév obsahují vlákna hladké svaloviny pro zvýšení napětí stěny a zároveň snížení průměru cévy. Tento děj umožňuje řízení prokrvení orgánů nebo tkání dle jejich metabolických potřeb. Podél arteriol se vyskytuje velký nárůst celkové plochy příčného průřezu okolo 0,3 m^2 . To má za následek snížení rychlosti proudění v kapilárách okolo 0,5 mm/s. Důvodem je dostatek času výměnných procesů s intersticiem (CO_2 , O_2 atd.) přes stěny kapilár, které poskytují velkou plochu pro tyto procesy výměny. [5]

V závislosti na tlaku v různých oblastech kardiovaskulárního systému, je možné rozlišit tyto části:

- vysokotlaká část – skládá se z tepen v systémovém obvodu a z levé komory během systoly,
- nízkotlaká část – obsahuje žíly systémového obvodu, cévy v plicním obvodu pravého srdce a levou síň i levou komoru během diastoly. [5]

Hranice mezi těmito částmi je dána levou komorou (které patří do vysokotlaké části během systoly a nízkotlaké části během diastoly) a kapilární oblastí systémového obvodu. V klidovém stavu je v nízkotlaké části asi 85% z celkového objemu krve a asi 15% je ve vysokotlaké části. [5]

3.1.2 Systola a diastola

Čerpací funkce srdce se projevuje pravidelným střídáním systoly (stahu) a diastoly (relaxaci) myokardu. Srdce má čtyři dutiny, které se střídavě plní krví a vyprazdňují se. Elektrické změny buněk, které probíhají v pracovním myokardu, jsou důsledkem těchto dějů. Jeden srdeční cyklus je tvořen systolou a diastolou. Také se tento cyklus nazývá srdeční oběh.

Při diastole (ochabnutí) pravé síně naplňují duté žíly pravou síň. Po naplnění síně dochází k systole a krev je vypuzena do pravé komory. Systola pravé komory zvýší tlak v komoře a tím způsobí vytlačení krve do plicního oběhu, kde je krev nasávána plicními žilami do ochablé levé síně (v diastole). Po naplnění následuje síňová systola. Následně krev protéká do levé komory, která je diastolická (v téže okamžiku). Při systole levé komory je krev vystříknutá do aorty a v podstatě do celého tepenného řečiště. [5][8][9][11]

Systola, jinak řečeno stah srdeční svaloviny. Je to čas, za který je kontrakcí svaloviny komory nebo síně krev vypuzována do malého nebo velkého oběhu. Systola obsahuje dvě fáze:

- fáze izovolumetrické kontrakce – systola je započatá kontrakcí srdečního svalu. Tím se zvyšuje komorový tlak a atrioventrikulární chlopně se uzavírají. Tento proces trvá tak dlouho, dokud komorový tlak není nižší než tlak v aortě. Poté se aortální a semilunární chlopně uzavřou. Vzhledem k tomu, že je objem neměnný, tato fáze se nazývá izovolumetrická kontrakce. Když komorový tlak dosáhne tlaku, který je v tepně, aortální a semilunární chlopně se otevřou a začne systola. Na počátku systoly je vypuzena největší část objemu krve v komorách.
- ejekční (vypuzovací) fáze – jedná se o podíl systolického a end – diastolického objemu. Během ejekční frakce se tlak v komoře zvyšuje. Na konci systoly začne srdeční sval relaxovat, a to způsobí snížení komorového tlaku. Při poklesu komorového tlaku pod hodnotu arteriálního, dojde k uzavření aortální a semilunární chlopně a začíná diastola.

Diastola, jedná se o ochabnutí srdeční svaloviny. Diastola je časový úsek, za který je některá z komor nebo síní roztažená a plní se krví. Také diastola obsahuje dvě fáze:

- fáze izovolumetrické relaxace – ventrikulární tlak klesá, až dosáhne hodnoty v levé síni kolem 5 mmHg a v pravé síni 8 mmHg. Pokračuje relaxace srdečního svalu, která vede k poklesu ventrikulárního tlaku pod hodnotu tlaku v síních. Rozdíl těchto tlaků vede k tomu, že krev teče do komory.
- plnicí fáze – objem komor roste, tlak v komorách se nemění. Diastola se blíží ke konci, když srdeční sval uzavírá rostoucí komorový tlak, který je větší než tlak v síních. Objem je neměnný. [5][8][9][11]

3.1.3 Frank-Starlingův mechanismus

Čerpací schopnost srdce závisí na kontraktilitě, předpětí (preload), dotížení (afterload) a srdeční frekvenci.

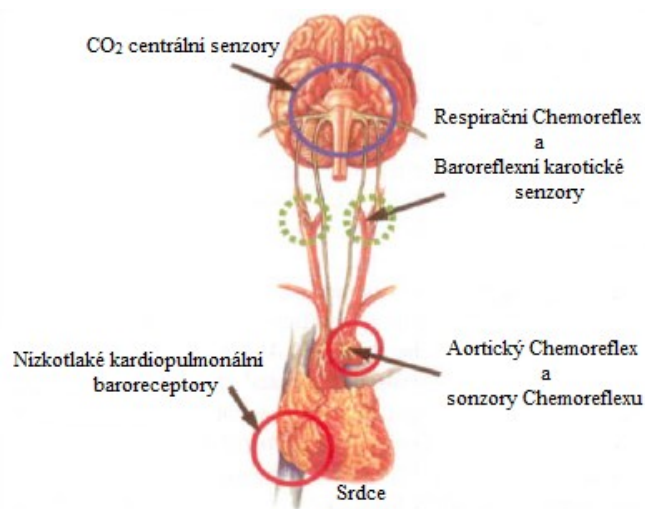
Frank - Starlingovým mechanismem se rozumí schopnost srdce kompenzovat zvýšené plnění komory v diastole a zvýšením vypuzeného objemu v systole. Pokud se zvýší preload (konec diastolického objemu), srdeční sval je napnut a tím se zvýší síla jeho stahu. Tímto způsobem je zvýšený tepový objem čerpán proti nezměněnému aortálnímu tlaku. Rostoucí síla kontrakce je pravděpodobně způsobena tím, že kontrakční proteiny budou citlivější na vápník, když jsou protaženy. Jedním z nejdůležitějších důsledků Frank - Starlingova mechanismu je, že změny arteriálního tlaku, proti němuž srdce pumpuje (afterload), nemají téměř žádný účinek na tepový objem. Pokud vše ostatní zůstává konstantní, tepový objem se zvyšuje se zvýšením afterloadu a naopak. Afterload ovlivňuje tepový objem působením rychlosti kontrakce. Frank - Starlingův mechanismus zajišťuje, že srdce vypumpuje (bez změny kontraktility) stejné množství tekutiny, jaké do něj přiteklo. [8][12][13]

3.1.4 Regulační mechanismy

Existuje řada regulačních mechanismů v kardiovaskulárním systému, které upravují krevní oběh v různých částech těla, v závislosti na různých požadavcích jako jsou globální a lokální regulační smyčky. Tato kapitola se bude zabývat pouze lokálními regulačními mechanismy, které regulují místní průtok krve za účelem splnění místních metabolických požadavků. Cílem globálních regulačních smyček, které zahrnují centrální nervový systém je poskytnout celkové podmínky nezbytné pro udržení toků, aby ovládali autoregulační mechanismy různých tkání a orgánů.

Mezi nejvýznamnější globální regulační smyčky kardiovaskulárního systému, v případě krátkodobé regulace, patří smyčka baroreceptoru (také nazývaná jako baroreflex). Pro kardiovaskulární model se bude uvažovat o globální kontrole ze strany baroreflexu. Baroreceptorová smyčka se skládá z následujících komponent:

- baroreceptory – jedná se o nervový mechanismus, který reguluje hodnotu krevního tlaku, a to nad 60 mmHg v oblasti krčního sinu a nad 30 mmHg v oblouku aorty. Baroreceptory jsou mechanoreceptory, které jsou citlivé na změny (napětí) krevního tlaku v cévě. Jsou umístěné ve velkých tepnách, zejména v oblouku aorty a při větvení společné krkavice (krční sinus). Jsou také stimulovány rychlostí nárůstu tlaku a poskytují současně informace o středním tlaku a pulzním tlaku. To znamená, že tlak kolísá v průběhu impulsu. Informace o pulzním tlaku je důležitá v situacích, jako je mírné krvácení, kde tepový objem a pulzní tlak jsou nižší, ale střední arteriální tlak je téměř beze změny.
- impulsní sekvence – je generovaná baroreceptory, které cestují přes glossopharyngeální a vagové nervy do míchy. Tam jsou signály převáděny na signály pro eferentní sympatické a parasympatické dráhy.
- sympatické a parasympatické nervové systémy – tyto systémy jsou rozmístěny v různých tkáních těla. Sympatikus inervuje celé srdce, kdežto parasympatikus inervuje primárně sinoatriální uzel. Sympatikus připravuje organismus na zvýšenou aktivitu, např. stres. Účinky sympatiku jsou: zvyšování tepové frekvence, rychlejší vedení vzruchu v myokardu, zvyšuje se síla srdeční kontrakce, rozšiřují se průdušky, aj. Naopak parasympatikus je spuštěn v období klidu. Jeho účinky jsou přesně opačné, než má sympatikus: snižuje tepovou frekvenci, snižuje vedení vzruchu v myokardu, snižuje sílu srdeční kontrakce, zúžuje průdušky. [5][8][9][11]



Obr. 3.3 Poloha baroreceptorů [5]

3.2 Respirační soustava

Dýchání je proces, ve kterém dochází k výměně krevních plynů (O_2 a CO_2) mezi okolní atmosférou a alveolami. Ventilaci tvoří činnost dýchacích svalů, pružnost hrudníku a plic. Regulaci a kontrolu dýchání zajišťuje část CNS (tzv. dýchací centrum) společně s některými míšními a hlavovými nervy [11]. Podmínkou látkové výměny v organismu je stálý přívod O_2 . Výměna a přenos O_2 a CO_2 jsou uskutečňovány krví.

Ventilace (zevní dýchání) je umožněna dýchacími pohyby hrudníku, při kterých dochází k nadechnutí (inspiraci) a k vypuzení vzduchu – vydechnutí (expiraci).

Transport dýchacích plynů je oboustranný, do tkání je přiváděn kyslík a z tkání CO_2 a voda. Transport je závislý nejen na složení vdechovaného vzduchu, na funkci horních a dolních dýchacích cest, ale i na složení krve a na funkci oběhového aparátu (funkce srdce a cév). Dýchací systém, oběhový systém a krev tvoří funkční celek.

Vnitřní (tkáňové) dýchání, zajišťuje výměnu plynu mezi krví a tkáňovými buňkami, zahrnuje i oksidativní pochody probíhající uvnitř buněk. Za vnější dýchání se považuje výměna plynů mezi atmosférickým vzduchem a alveolárním vzduchem. A také výměna plynů mezi krví a vzduchem v alveolách.

Respirační systém spolu s kardiovaskulárním systémem mají za úkol dodávat živiny a O_2 , které jsou potřebné pro metabolismus. Dochází k jejich vstřebávání v energetickém procesu a odstranění CO_2 , který je v tomto případě odpadní látkou metabolismu. Kardiovaskulární a respirační soustava musí být ve vzájemném souladu vzhledem k potřebám ve tkáních, zejména ve svalech. Centra této koordinace jsou uložena v prodloužené míše. „Na základě informací o obsahu O_2 a CO_2 v krvi, které jsou zaznamenány pomocí receptorů v cévách i v mozku, dochází ke koordinaci jednotlivých činností kontrolním systémem. Regulační systém pracuje na principu negativní zpětné vazby [4].“ [4][5][6]

3.2.1 Obecná charakteristika dýchání

Ventilace označuje rychlost, při které se vzduch přesunuje do plic. Metabolické nároky se mírně liší, takže se při ventilaci využívá O_2 a tvoří se CO_2 . Respirační systém musí reagovat na tyto měnící se požadavky. Mechanismus regulační zpětné vazby sleduje hladinu O_2 a CO_2 , která se liší úrovní ventilace v reakci na odchylky na odezvu těchto krevních plynů tak, aby byla zachována stabilita systému. Tento mechanismus je označován jako chemická regulace ventilace. Tento systém pracuje i během přerušení v případě, že neexistují dobrovolné změny ve ventilaci a během spánku.

Toto není jediný mechanismus, který reguluje ventilaci. Například, při pohybu, dochází k dramatickému zrychlení dýchání v reakci na značně zvýšené metabolické nároky, kdy O_2 a CO_2 úrovně se téměř neliší od jejich úrovně v klidu. To znamená, že existuje i jiný mechanismus, který není závislý na naměřených odchylkách v úrovni těchto krevních plynů.

Je zřejmé, že srdeční výdej a ventilace musí být do určité míry koordinovány a tím může být dosaženo efektivního příjmu a výdeje krevních plynů. Tato koordinace zahrnuje aspekty ventilačně - perfúzní shody, synchronizace tepové frekvence a ventilace, vliv krevních plynů na kardiovaskulární funkce a další oblasti, které jsou aktivně zkoumány s potenciálně důležitými lékařskými aplikacemi.

Tato oblast práce bude zaměřená na modelování a aplikaci chemické zpětné vazby regulačního systému. V každém regulačním systému zpětné vazby, je potřeba mít k dispozici nějaký prostředek sloužící ke sledování stavu systému a umožňující měnit chování systému tak, aby byly potlačeny odchylky od ustáleného stavu provozu nebo aby se udržela určitá definice sledovaného systému.

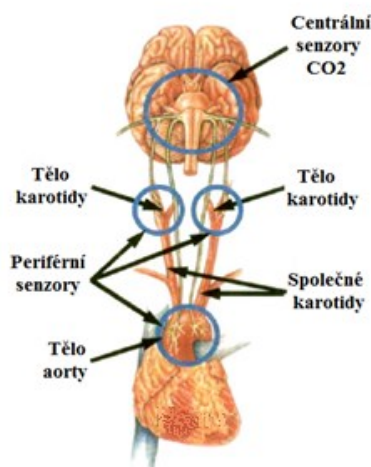
Ventilační rychlost je ovlivněna množstvím O_2 a CO_2 . Existují dvě smyslové stránky, které jsou sledovány hladinou O_2 a CO_2 v krvi. Tyto získané informace se vracejí zpět do dýchacího centra. Při stanovení teorie matematického řízení je ventilace označována jako funkce řízení a O_2 a CO_2 jsou brány jako regulační veličiny. Řídicí systém ventilace působí jako udržení rovnovážného stavu funkcí dýchacího systému tím, že změní ventilaci tak, aby se systém vrátil do rovnovážného stavu s O_2 a CO_2 poruch. Ventilace je stanovena rychlostí a hloubku dechu a má velikost průtoku. Minutová ventilace je označena \dot{V}_E a její jednotky jsou v litrech za minutu. Je definována jako průměrný průtok vzduchu plicemi a může být považována za jeden inspirační nebo expirační průtok.

Výměna CO_2 a O_2 v plicích představuje pasivní difúzi, tato výměna závisí na udržení efektivních difúzních gradientů, které mohou být ovlivněny pouze podle toho, jak rychle je vzduch obnoven v plicních sklípcích (\dot{V}_A).

Respirační fyziologie využívá parciální tlak jako jednotky pro O_2 a CO_2 v obou plynových a krevních fázích, s tlaky označenými jako P_{O_2} a P_{CO_2} . [4][5]

3.2.2 Chemické regulace pro ventilaci

Základní rysy chemické regulace pro ventilaci u lidí je znázorněno na Obr. 3.4. K dispozici jsou dva senzorické mechanismy, které slouží pro sledování systémových hladin krevních plynů a ty jsou znázorněny na Obr. 3.4. [4][5]



Obr. 3.4 Periferní a centrální senzory [5]

Chemoreceptory pro O_2 a CO_2 , se nacházejí v oblasti krkavice a také v blízkosti vzestupné aorty. Tyto senzory měří systémové arteriální hladiny těchto plynů a jsou souhrnně označovány jako periferní senzory. Karotidy jsou hlavními determinanty odezvy a vliv aorty se stává důležitým, když chybí karotická odpověď. Proto bude brán ohled na smyslové smyčky, které zahrnují krkavici. Koncentrace CO_2 v mozkové tkáni je také měřena a označuje se jako centrální senzory. Informace z obou těchto smyslových stran jsou shromažďovány, integrovány a přenášeny do ventilační jednotky signálu pomocí dýchacího regulátoru, který se nachází v prodloužené míše a mostu. Tato ventilační jednotka se přenáší do dýchacích svalů, které modulují dýchání. Vzájemné působení senzorů, dechového centra a akce plic představují negativní zpětné vazby. Na základě informací přenesených ze snímačů, respirační centrum reaguje se změnami ve ventilaci, tak aby byl zachován stálý stav systému. Tyto dva senzory ovlivňují celkovou ventilační odezvu, a tím i odezvu na periferní a centrální vlivy v závislosti na ventilaci. Často se tyto vlivy označují jako periferní a centrální regulátory. [4][5]

3.2.2.1 Interakce centrální a periferních regulátorů

Rozsáhlé ustálení stavu a dynamického experimentálního výzkumu byly objeveny faktory, které mají vliv na dýchání a odlišují se centrálními a periferními senzory informacemi o dýchání.

Celkový koncept, který je reprezentován reakcí respiračního centra na změny CO_2 a O_2 , je přiměřeně zastoupen aditivní interakcí periferních a centrálních ovládacích prvků s interakcí multiplikativní mezi CO_2 a O_2 nacházející se v periferním řízení. Centrální chemosenzory jsou primární senzory pro CO_2 . Naproti tomu periferní senzory jsou primární senzory pro O_2 . Za normální O_2 úrovně (normoxie) je celková ventilační reakce určena CO_2 . Existují významné rozdíly v relativní úrovni centrální a periferní ventilační jednotky. Lze tedy předpokládat, že na modelování centrálního řízení se podílí 70-80 % normoxie z celkového řízení. [4][5]

Centrální regulátor, v širším smyslu, reaguje na CO_2 v mozku. Tato odezva zahrnuje H^+ ionty a změny pH v mozkové tkáni (včetně interakce CSF). Patrně, centrální smyslová místa jsou široce rozdělena a mohou zahrnovat intracelulární i extracelulární odezvy na pH a možná i složky, které zahrnují přímou reakci na CO_2 . Důvodem může být potřeba pochopit obě úrovně ventilace, tak aby odpovídaly požadavkům na metabolismus a úrovní pH, které je potřeba zachovat. Akumulace jednotlivých mechanismů může vést k vysvětlení posloupnosti evolučních úprav, které vznikly nahromaděním během období měnících se podmínek prostředí.

Periferní regulátor je reakcí na CO_2 a O_2 . Signál, který vzniká z periferních chemosenzorů představuje jednotný účinek O_2 a CO_2 a odráží multiplikativní interakci těchto plynů. Dále, CO_2 faktor zahrnuje nelineární odezvu O_2 , která se stává významnou pouze tehdy, když dojde k významnému poklesu CO_2 (méně než 70 mmHg), v blízkosti stavu hypoxie. Hypoxický stimul se týká CO_2 stimulace uvolňující neurotransmitery glomových buněk, které jsou umístěny v oblasti krkavice. Mechanismus CO_2 stimulace u periferních senzorů nejspíše zahrnuje i intracelulární tvorbu H^+ iontů. Když stoupá CO_2 , stoupá i koncentrace H^+ iontů a pH se v glomových buňkách snižuje. To souvisí s nervovým zakončením karotid, které vyvolají neuronální aktivitu.

Krevní plyny jsou přepravovány na fyzickou vzdálenost z plic (hladiny krevních plynů jsou rozmanité) do senzorických míst (hladiny krevních plynů jsou měřeny). To představuje zpoždění vznikající ve zpětných vazbách, které mohou mít vliv na stabilitu systému. Dopravní zpoždění je závislé na toku krve (Q_{co} v aortě, F_B v krční tepně která vede do mozku) a na objemu příslušné cévy, která vzájemně spojuje plíce a senzory. Zpoždění závisí na předchozích stavech těchto toků, jsou tedy stavově závislé.

Respirační chemoreceptory, které se nacházejí v krční dutině v blízkosti karotických baroreceptorů monitorují arteriální krevní tlak. Ostatně, kardiiovaskulární a respirační systémy vzájemně komunikují mnoha způsoby. Hladina krevního plynu CO_2 a O_2 má vliv na místní vaskulární rezistenci a na Q_{co} . Avšak metabolické účinky mohou ovlivnit dlouhodobější regulaci krevního tlaku. Naproti tomu, Q_{co} a F_B mohou ovlivnit respirační zápornou zpětnou vazbu pomoci dopravních zpoždění, které jsou spjaty během pohybu krevních plynů do senzorických míst umístěných na fyzickou vzdálenost z plic. [4][5]

3.2.3 Respirační centrum

Respirační centrum obsahuje tři funkce:

- zpracování informací vysílaných z chemosenzorů, plicních receptorů a vyššího centra mozku,
- vytvoření centrálního dýchání na základě těchto informací,
- vysílá nervové impulsy, které stimulují dýchací svaly k umožnění dýchání. [5]

Jeden dech je tvořen nádechem a výdechem. Respirační kvocient RQ (poměr produkce CO_2 a O_2 spotřeby) se mění v závislosti na typu metabolismu enzymu (pro sacharidy RQ = 1,0; tuky RQ = 0,70; proteiny RQ = 0,80). Expirační ventilace je o něco nižší než inspirační ventilace pro běžnou směs enzymů.

Objem vzduchu v jednom nádechu je označován jako dechový objem V_T . Nádech je považován za komplexnější proces, neboť je zapojena bránice a svaly hrudního koše, které snižují intrapleurální tlak v plicích. Nádech zabírá asi 35 - 40% celkového dechu. Celková minutová ventilace (l/min) se značí \dot{V}_E , závisí na rychlosti a hloubce dýchání.

Dechové centrum tvoří obraz pro rychlost a hloubku dýchání. Obraz dýchání je vytvořen superpozicí, alespoň dvou původních předloh. Základní respirační rytmus se podílí na primárním centrálním rytmu generátoru. Tento rytmus je poté změněn na základě příchozí smyslové informace.

Respirační centra se skládají ze tří buněčných skupin:

- hřbetní respirační skupina,
- ventrální respirační skupina,
- respirační skupina mostu (pons).

Tyto skupiny se nacházejí ve dřeni a v mostu (pons). Vzájemně vytvářejí rytmus, integrují informace chemosensorů, které reagují na metabolické požadavky, vytvářejí výstup pro respirační motorické neurony a ovlivňují průchodnost horních cest dýchacích. [5]

3.2.3.1 Krevní přeprava plynů

Transport krevních plynů do a z plic závisí na řadě důležitých a složitých mechanismů. Specifické vlastnosti se liší jak pro O_2 tak pro CO_2 . Jednotka parciálního tlaku pro plyn obsažená v tkáňové tekutině a krvi je dalším měřítkem koncentrace. Motivací pro jeho použití je z Henryho zákona pro plyn v rovnovážném stavu s tekutinou. Tento zákon stanoví, že množství plynu v kapalině je přímo úměrné parciálnímu tlaku plynu nad kapalinou.

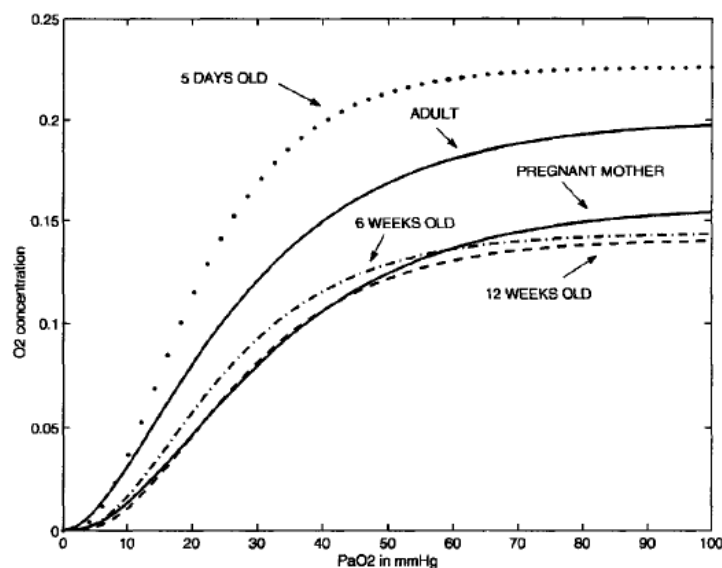
Důsledkem mnoha chemických mechanismů a přítomnost hemoglobinu (Hb) je váha krve pro O_2 a CO_2 vyšší, než by byla v případě, že by se plyny potom rozpustily v krvi. Kyslík se dostává do krve v rozpuštěném stavu, tím se rychle zvedá hemoglobin, který umožňuje dalšímu O_2 , aby se rozpustil, a tím výrazně zvýšil váhu krve pro O_2 . [4][5]

3.2.3.2 Transport O_2

Úkolem kyslíku je přenos červeného barviva (hemoglobin), které je obsaženo v červených krvinkách. Kyslík se váže na železo, které je součástí hemoglobinu a lehce se z vazby uvolňuje ve tkáních. Kyslík navázaný na hemoglobin tvoří oxyhemoglobin. Pokud dojde k uvolnění kyslíku, vznikne deoxyhemoglobin.

Pro normální počáteční alveolární O_2 gradientů parciálních tlaků, ekvilibrační O_2 požaduje asi 0,25 sekund. Krev v plicních kapilárách zůstává v kontaktu s alveolami asi 0,75 sekund, kdy prochází přes plicní kapiláry, a tím dochází k úplné normální rovnováze O_2 . Díky tomu, disociační křivka O_2 vykreslí koncentraci O_2 oproti parciálnímu tlaku křivky CO_2 ve tvaru písmene S (rostoucí doprava), zploštění křivky ukazuje, jak se blíží maximální nosnost. [4][5][11]

Množství nasycení O_2 (S_{a,O_2}) je dalším ukazatelem nosné kapacity O_2 v krvi. V případě, že je S_{a,O_2} zobrazeno jako funkce parciálního tlaku, tak je nalezena podobná křivka ve tvaru S, která má zploštělý tvar tak, že se S_{a,O_2} blíží 100%. Disociační křivka O_2 se mění v závislosti na fyzickém stavu a věku jedince. Při narození a během prvních měsíců života, kojenecká krev obsahuje především fetální Hb, který je postupně nahrazen Hb dospělých. Tento proces je dokončen v prvním roce života. Změnou poměru hemoglobinu plodu a dospělého člověka se mění disociační křivka. [4][5][11]

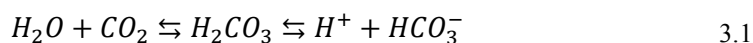


Obr. 3.5 Disociační křivka plodu dítěte a dospělého člověka [5]

3.2.3.3 Transport CO_2

Oxid uhličitý se šíří v přesně opačném směru jako O_2 , jeho rozpustnost v krvi je 20krát lepší než u O_2 . Proto je zapotřebí mnohem menších rozdílů tlaků pro šíření CO_2 než je činnost potřebná pro O_2 . Oxid uhličitý je vázán ve třech formách:

- je rozpuštěn v krevní plazmě (5 %)
- je sloučen s hemoglobinem (10 %)
- je vázán v krevní plazmě ve formě uhličitanů (85 %). [8][11][12]



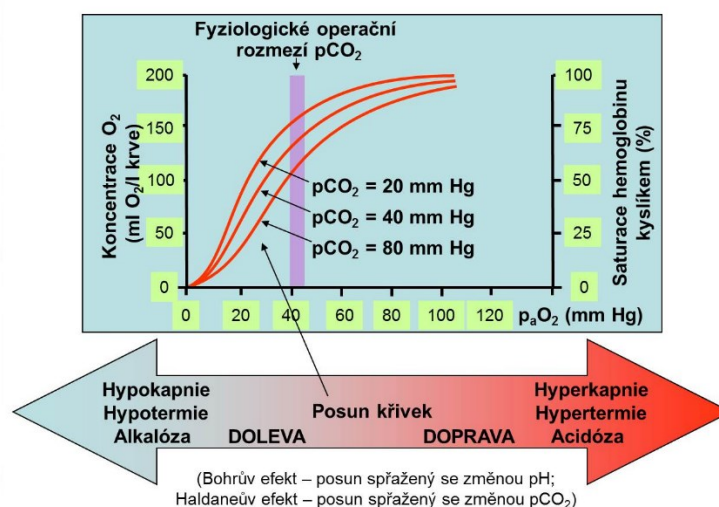
Je důležité si uvědomit, že rovnice 3.1, má souvislost mezi CO_2 a vodíkovými ionty H^+ v roztoku. Hodnota pH je záporným logaritmem koncentrace H^+ a je měřítkem pro acidobazické rovnováhy, to je klíčovým faktorem v metabolismu. Je zřejmé, že ventilace, která odstraňuje CO_2 z krve, může ovlivnit hodnotu pH posunutím směru výše zmíněné reakce. Hyperventilace, která vzniká v důsledku hypoxie, se vyskytuje ve vysoké nadmořské výšce a může vytvořit acidobazickou rovnováhu a respirační alkalózu v důsledku nadměrné ztráty CO_2 . Toto, spolu se sníženou stimulací centrálního řízení CO_2 , může vytvořit horní mez na efektivní ventilační odpověď na hypoxii. Disociační graf CO_2 koncentrace v závislosti na parciálním tlaku je téměř lineární v normálním fyziologickém rozmezí.

Arteriální parciální tlak CO_2 (P_{a,CO_2}) je kolem 40 mmHg. Zatímco intersticiální parciální tlak CO_2 (P_{T,CO_2}) je 45 – 50 mmHg. To umožňuje efektivní ustálení intersticiálního CO_2 s žilní krví CO_2 . Na alveolární - kapilární hranici, žilní krev odstraňuje dostatečné CO_2 za účelem obnovení hladiny alveolární - arteriálního tlaku P_{a,CO_2} na hodnotu 40 mmHg. [5]

3.2.4 Bohrův a Haldaneův efekt

Bohrův efekt se vyznačuje změnou pozice disociační křivky hemoglobinu v rozdílných situacích. Disociační křivka odpovídá funkci parciálního tlaku kyslíku v krvi a saturaci hemoglobinu kyslíkem. Díky Bohrova účinku v tkáních dochází k desaturaci hemoglobinu při snížení pH a akumulaci CO_2 . V plicích dochází k vyloučení CO_2 , zvyšuje se pH a zároveň nastává uvolnění CO_2 z hemoglobinové vazby. Dále se zvyšuje afinita hemoglobinu pro O_2 . Posunem disociační křivky doprava nastává zvýšení P_{CO_2} a teploty a zároveň dochází ke snížení pH a k snížení afinity kyslíku k hemoglobinu. Posun křivky doprava značí zlepšenou desaturaci Hb (tedy lepší uvolňování O_2 z vazby na hemoglobin). Naopak posunem disociační křivky doleva nastává nižší P_{CO_2} a teploty a zároveň dochází k zvýšení pH a zvýšení afinity kyslíku k hemoglobinu. Posun křivky doleva značí zlepšenou saturaci Hb (tedy lepší vazbu O_2 na hemoglobin).

Haldaneův efekt se vyznačuje změnou afinity Hb pro CO_2 v závislosti na P_{O_2} . Zvýšená koncentrace O_2 posouvá disociační křivku CO_2 doprava. Z tohoto důvodu, v plicních kapilárách, kde P_{O_2} je vysoký se uvolní více CO_2 . Naopak v nepřítomnosti kyslíku, se váže mnohem více oxidu uhličitého. Z tohoto důvodu, v tkáních Haldane účinek způsobuje zvýšení oxidu uhličitého. Při nízké hodnotě parciálního tlaku O_2 dochází k zvyšování saturace Hb oxidem uhličitým a naopak při vyšším parciálním tlaku O_2 se saturace snižuje. Bohrův a Haldaneův efekt podporuje transport krevních plynů v plicích a dalších tkáních.[5][12][19]



Obr. 3.6 Bohrův a Haldaneův efekt [20]

3.2.5 Zákon ideálního plynu

Ve fyziologii dýchání jsou fyziologické veličiny a experimentální výsledky uváděny za různých podmínek. Pro lepší pochopení jak sladit různé experimentální podmínky, musíme přezkoumat některé prvky zákona ideálního plynu.

Ideální plyn je plyn, který se skládá z atomů a molekul, které jsou znázorňovány body (zabírají zanedbatelné místo) ovlivňující elasticitu dle kinetického zákona. Ideální plyn je charakterizován třemi stavy, a to teplotou T , tlakem P a objemem V . Spousta plynů, včetně plynů týkající se ventilace, se blíží těmto podmínkám.

Zákon ideálního plynu je následkem experimentálního pozorování stručně popsaném v Boyleho a Charlesově zákoně:

$$PV = KT \quad 3.2$$

kde K znázorňuje pevnou konstantu. Pro zajištění teploty T byla stanovena rovnice, která uvádí, že P a V jsou nepřímo úměrné (Boyleho zákon), zatímco zajištění pevného P vyjadřuje, že T a V jsou přímo úměrná (Charlesův zákon). [5]

Používají se tyto vztahy týkající se experimentálních hodnot, které byly naměřeny za jiných podmínek. Dva typy nejběžnějších podmínek:

- STPD (standardní teplota a tlak, v suchu), kde $T = 0^\circ\text{C}$, $C = 273^\circ\text{K}$, P = hladina atmosférického tlaku, $P_{\text{H}_2\text{O}} = 0 \text{ mmHg}$ a $P_0 = 760 \text{ mmHg}$
- BTPS (teplota těla a tlak okolí, saturace vody), kde $T = 37^\circ\text{C} = 310^\circ\text{K}$, P = tlak okolí P_{amb} , $P_{\text{H}_2\text{O}} = 47 \text{ mmHg}$. [5]

Ventilační toky a objemy se udávají v BTPS jednotkách. Množství a metabolické fáze krevních hodnot se uvádějí v STPD jednotkách, které umožňují standartní měření. Rovnice pro výpočet hmotnostní bilance zahrnují fázi krve, fázi plynného množství a převodní faktor, který se týká STPD a BTPS. Převod, který je založený na formulaci zákona ideálního plynu je:

$$\frac{760V_{STPD}}{273} = \frac{(P_{amb} - 47)V_{BTPS}}{310} \quad 3.3$$

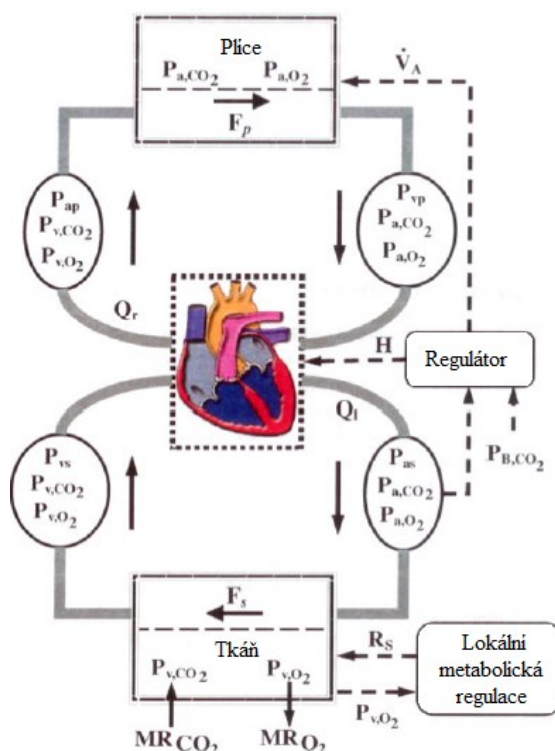
Rovnice 3.3 byla upravena s ohledem na přidanou vodní páru před uvedeným výpočtem. Referenční zlomkové hodnoty plynů v ovzduší jsou uvedeny pro suchý vzduch. Vodní pára se chová v některých ohledech jako ideální plyn. Množství páry, které může být zachyceno v ovzduší, se mění s teplotou a narušuje tím normální vztah pro zákon ideálního plynu. To je důvodem, proč je podíl referenčního objemu plynu obvykle uveden pro suchý vzduch. Řešení pro V_{BTPS} , pokud se jedná o V_{STPD} udává [5]:

$$V_{BTPS} = \frac{863}{(P_{amb} - 47)} V_{STPD} \quad 3.4$$

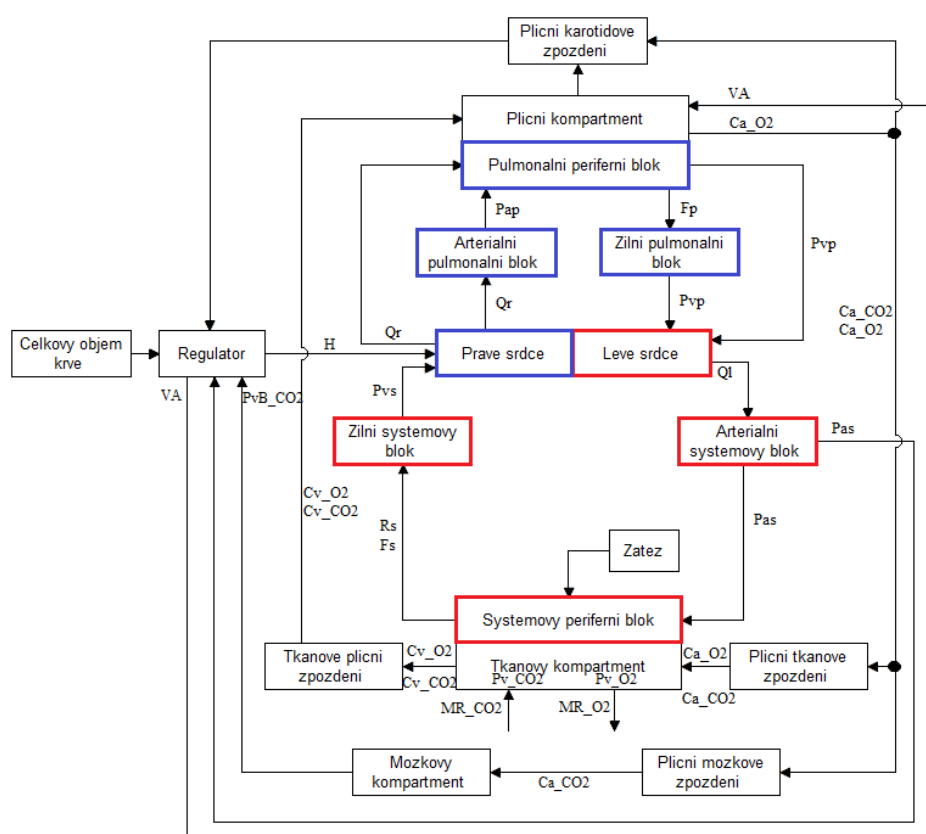
V_{BTPS} je zhruba 1,2 krát větší než V_{STPD} na úrovni hladiny moře. [5]

4 Model kardiorespiračního systému

Jedná se o kombinovaný model vycházející z kardiovaskulárního a respiračního systému. Při společném spojení modelů dohromady, je potřeba vzít v úvahu role různých částí (viz. Obr. 4.1). Plicní a tkáňové kompartmenty v respiračním submodelu se stávají okrajovými oblastmi v kardiovaskulárním submodelu, který předpokládá odolnost cévy vůči odporům R_p a R_s . Srdeční výdej Q_{co} byl změněn na Q_ℓ a Q_r , srdeční výdej z levého, respektive pravého srdce. Všechny kompartmenty představují objemy: objem krevních plynů v RS a cévních objemů v CVS. Nejjednodušší formulace modelu je spojení mezi těmito dvěma subsystemy, které je realizováno takto: krev teče do CVS části vlivem respiračních plynů parciálních tlaků; koncentrace O_2 ve venózní krvi C_{v,O_2} ovlivňuje systémovou rezistenci; fyziologicky kontroluje tepovou frekvenci \dot{H} a alveolární ventilace \dot{V}_A a fyziologicky naměřené hodnoty, jako je P_{as} , P_{a,CO_2} a P_{a,O_2} . Kardiorespirační model je převzat z literatury Batzel, 2007 [5].



Obr. 4.1 Blokové schéma CVRS [5]



Obr. 4.2 Detailní popis blokového schématu CVRS

Barevně znázorněné části (červená, modrá) se týkají kardiovaskulárního systému, kde červenou barvou je označený systémový oběh a modrou barvou je označený pulmonální oběh. Součástí CV systému je blok regulátoru, celkového objemu krve a zátěže. Zbývající bloky se řadí do respiračního systému (RS).

4.1 Rovnice kardiorespiračního modelu

Pro modelování velké části biologických systémů lze s výhodou využít kompartmentových modelů. Kompartmentový model je složen z jednotlivých prvků, které vyjadřují dílčí orgány nebo homogenní tkáň a jsou popsány stavovými veličinami. U matematického modelování je důležité, aby se zachovala rovnováha mezi složitostí a jednoduchostí. Je potřeba, aby byly modely kvalitně a přesně popsány mechanismy a dynamikou podkladového procesu. [4][5][14]

CVRS model je tvořen rovnicemi, které jsou uvedeny níže v této kapitole. Každý kompartment je popsán rovnicí, tak jak se nachází v modelu. Podrobnější popis jednotlivých rovnic a jejich vyjádření se nachází v [4][5][14].

4.1.1 Kardiovaskulární část

Kardiovaskulární systém nerozlišuje mezi jednotlivými cévami v žilních nebo arteriálních částech systémového nebo plicního oběhu a místo toho je slučujeme dohromady a považujeme jednotlivé části jako kompartmenty. Předpokládá se, že se cévy vyznačují pouze svým tlakem, který v nich pak určuje objem krve. Arteriální a žilní oblasti obou oběhů jsou navzájem propojeny regiony, a ty jsou tvořeny kapilárami, arterioly a žilkami. Následně se tyto oblasti slučují do jedné části, a to plicní periferní oblasti a systémové periferní oblasti. Cévy jsou brány jako rezistentní, protože jsou charakterizované průtokem.

Kardiovaskulární model je složen z bloků pro systémový a pulmonární oběh, bloku celkového objemu krve, bloku zátěže a bloku regulační smyčky baroreceptoru. [4][5][14]

Kompartiment celkového objemu krve

Předpokladem tohoto kompartmentu je neměnná celková hodnota V_{tot} během simulace, proto je použita tato rovnice:

$$c_{as}P_{as} + c_{vs}P_{vs} + c_{ap}P_{ap} + c_{vp}P_{vp} = V_{tot}, \quad 4.1$$

V_{tot} je celkový objem krve a zůstává konstantní. Dolní index a vyjadřuje arteriální část, v žilní, p znamená plicní část, s systémovou a l vyjadřuje levou část srdce a p pravou. Použitím této rovnice lze vyjádřit některý tlak jako funkci ostatních. V_{tot} je parametr modelu. [5][14]

Kompartiment zátěže

Tento kompartment je popsán rovnicí

$$M_T = M_0 + \rho W. \quad 4.2$$

Umožňuje nastavit konstantu zatížení W . M_0 je metabolická rychlost v systémových tkáních a je roven nulové práci. ρ je pozitivní konstanta. Cílem lokální metabolické kontroly je nárůst průtoku krve do tkání kvůli zvýšení O_2 . [5][14]

Systémový periferní kompartment

Systémový periferní blok vyjadřuje změnu odporu krevního průtoku v perifériích. Tento systém je popsán diferenciální rovnicí:

$$\dot{R}_S = \frac{1}{K} (A_{pesk} \cdot \left(\frac{P_{as} - P_{vs}}{R_s} \cdot C_{a,O_2} - M_T \right) - (P_{as} - P_{vs})) \quad 4.3$$

kde $K > 0$ je konstanta, A_{pesk} je kladná konstanta, C_{a,O_2} je koncentrace O_2 v arteriální krvi, M_T je rychlost metabolismu pro oblast tkání, P_{as} je krevní tlak v systémových artériích, P_{vs} je krevní tlak v systémových žilách. [5][14]

Kompartment levého srdce

Tento blok popisuje funkci levé části srdce. Pomocí soustavy lineárních rovnic v tomto bloku lze získat hodnoty středního, end - diastolického a end - systolického objemu. [5][14]

$$\begin{aligned}
 V_{strl} &= \frac{c \cdot a(H) \cdot P_v \cdot S}{a(H) \cdot P_a + k(H) \cdot S} \\
 V_{diastl} &= c \cdot P_v + V_0 - \frac{c \cdot k(H) \cdot P_v \cdot S}{a(H) \cdot P_a + k(H) \cdot S} \\
 V_{systl} &= c \cdot P_v + V_0 - \frac{c \cdot P_v \cdot S}{a(H) \cdot P_a + k(H) \cdot S} \\
 k(H) &= e^{-(cR)^{-1}t_d(H)} \\
 a(H) &= 1 - k(H) \\
 t_d &= t_d(H) = \frac{1}{H^{\frac{1}{2}}} \cdot \left(\frac{1}{H^{\frac{1}{2}}} - k \right),
 \end{aligned} \tag{4.4}$$

kde a je konstanta větší než 0, H je tepová frekvence, P_v je venózní tlak, S je kontraktilita, P_a je arteriální tlak, c je konstanta souladu, k je koeficient v Bazzetově vzorci a t_d je doba trvání diastoly. [5]

Arteriální systémový kompartment

Výstupem tohoto bloku je krevní tlak v systémových artériích, který je popsán diferenciální rovnicí [14][16]:

$$\dot{P}_{as} = H \frac{c_l P_{vp} a_l(H) S_l}{a_l(H) P_{as} + k_l(H) S_l} - \frac{1}{R_s} (P_{as} - P_{vs}), \tag{4.5}$$

kde a_l je koeficient kontraktility levé komory větší než 0, H je tepová frekvence, P_{vp} je pulmonární tlak v žilách, S_l je kontraktilita levé komory, P_{as} je tlak v systémových artériích, R_s je odpor v periferním systémovém bloku, k je koeficient v Bazzetově vzorci a c_l je konstanta souladu relaxované levé komory. [5]

Žilní systémový kompartment

Tento kompartment umožňuje výpočet krevního tlaku v systémových žilách pomocí diferenciální rovnice [14][16]:

$$\dot{P}_{vs} = \frac{1}{R_s} (P_{as} - P_{vs}) - H \frac{c_r P_{vs} a_r(H) S_r}{a_r(H) P_{ap} + k_r(H) S_r}, \tag{4.6}$$

kde a_r je koeficient kontraktility pravé komory větší než 0, H je tepová frekvence, P_{vs} je systémový tlak v žilách, S_r je kontraktilita pravé komory, P_{as} je tlak v systémových artériích, P_{ap} je krevní tlak v pulmonárních artériích, R_s je odpor v periferním systémovém bloku, k je koeficient v Bazzetově vzorci a c_r je konstanta souladu relaxované pravé komory. [5]

Pulmonární periferní kompartment

Výsledkem tohoto bloku je plicní průtok krve, dle vztahu

$$F_p = \frac{1}{R_p} \cdot (P_{ap} - P_{vp}), \quad 4.7$$

kde R_p je periferní odpor, P_{ap} je krevní tlak v pulmonárních artériích a P_{vp} je krevní tlak v systémových žilách. [5][14]

Kompartment pravého srdce

Tento blok popisuje funkci pravé části srdce. Pomocí soustavy lineárních rovnic v tomto bloku lze získat hodnoty středního objemu, end - diastolického a end - systolického objemu. [5][16]

$$\begin{aligned} V_{strr} &= \frac{c \cdot a(H) \cdot P_v \cdot S}{a(H) \cdot P_a + k(H) \cdot S} \\ V_{diast} &= c \cdot P_v + V_0 - \frac{c \cdot k(H) \cdot P_v \cdot S}{a(H) \cdot P_a + k(H) \cdot S} \\ V_{syst} &= c \cdot P_v + V_0 - \frac{c \cdot P_v \cdot S}{a(H) \cdot P_a + k(H) \cdot S} \\ k(H) &= e^{-(cR)^{-1}t_d(H)} \\ a(H) &= 1 - k(H) \\ t_d &= t_d(H) = \frac{1}{H^{\frac{1}{2}}} \cdot \left(\frac{1}{H^{\frac{1}{2}}} - k \right), \end{aligned} \quad 4.8$$

kde α je konstanta větší než 0, H je tepová frekvence, P_v je venózní tlak, S je kontraktilita, P_a je arteriální tlak, c je konstanta souladu, k je koeficient v Bazzetově vzorci a t_d je doba trvání diastoly. [5]

Žilní pulmonární kompartment

Tento kompartment umožňuje výpočet krevního tlaku v pulmonárních žilách pomocí diferenciální rovnice [14][16]:

$$\dot{P}_{vp} = \frac{1}{R_p} (P_{ap} - P_{vp}) - H \frac{c_l P_{vp} a_l(H) S_l}{a_l(H) P_{as} + k_l(H) S_l}, \quad 4.9$$

kde a_l je koeficient kontraktility levé komory větší než 0, H je tepová frekvence, P_{vp} je pulmonární tlak v žilách, S_l je kontraktilita levé komory, P_{as} je tlak v systémových artériích, R_p je odpor v periferním pulmonárním bloku, k je koeficient v Bazzetově vzorci a c_l je konstanta souladu relaxované levé komory. [5]

Arteriální pulmonární kompartment

Výstupem tohoto kompartmentu je hodnota krevního tlaku v pulmonárních artériích pomocí diferenciální rovnice [14][16]

$$\dot{P}_{ap} = H \frac{c_r P_{vs} a_r(H) S_r}{a_r(H) P_{ap} + k_r(H) S_r} - \frac{1}{R_p} (P_{ap} - P_{vp}), \quad 4.10$$

kde a_r , je koeficient kontraktility pravé komory větší než 0, H je tepová frekvence, P_{vs} je systémových tlak v žilách, S_r je kontraktilita pravé komory, P_{vp} je pulmonární tlak v žilách, P_{ap} je krevní tlak v pulmonárních artériích, R_p je odpor v periferním pulmonárním bloku, k je koeficient v Bazzetově vzorci. [5]

Kompartment regulace

Kompartment regulace se skládá z kardiovaskulárního regulátoru a respiračního regulátoru. Výslednou hodnotou kardiovaskulárního kompartmentu je tepová frekvence, která se mění vlivem metabolické kontroly. Tepová frekvence má vliv skoro na všechny ostatní části, které se vyskytují v kardiovaskulárním modelu. [5][14]

$$H = u(t) = \frac{\left(\frac{1}{C_r}(2c_{vs} + c_{as}) + \frac{2}{C_l}c_{vp}\right)(A_{pesk}M_T + P_{as}) + \frac{1}{C_r}(P_{as}c_{as} - 2V_{tot})}{(2V_{tot} - P_{as}c_{as})(R_S + R_V) - (A_{pesk}M_T + P_{as})(c_{vs}R_V + c_{ap}R_p + c_{as}R_V)}, \quad 4.11$$

kde c_r je konstanta souladu relaxované pravé komory, c_{vs} je konstanta souladu žilního systémového oddílu, c_{as} je konstanta souladu arteriálního systémového oddílu, c_{vp} je konstanta souladu žilního plicního oddílu, A_{pesk} je konstanta ve vzorci pro systémový odpor, M_T je rychlost metabolismu pro oblast tkání, P_{as} je tlak v systémových artériích, V_{tot} je celkový objem krve [5].

Výslednou hodnotou respiračního kompartmentu je minutová ventilace:

$$\dot{V}_E = G_p e^{-0.05P_{ao_2}}(P_{aCO_2} - I_p) + G_C \left(P_{vBCO_2} - \frac{MR_{BCO_2}}{K_{CO_2}F_B} - I_C \right), \quad 4.12$$

kde P_{a,CO_2} (P_{a,O_2}) je parciální tlak CO_2 (O_2) v arteriální krvi, P_{vBCO_2} je parciální tlak CO_2 v žilní krvi mozkové tkáně, K_{CO_2} je fyziologický sklon CO_2 disociační křivky, F_B je průtok krve mozkové tkáně, MR_{BCO_2} je metabolická produkce CO_2 v tkáni mozku, parametry G_C a G_p jsou periferní a centrální zisky regulátoru, parametry I_C a I_p značí prahové hodnoty. [4][5]

4.1.2 Respirační část

Respirační systém byl vytvořen na základě matematického modelu. Jednotlivé kompartmenty představují základní části (mozek, plíce, tkáň), ve kterých dochází k výměně krevních plynů. Také obsahuje 4 bloky dopravního zpoždění, které slouží k průchodu plynům mezi jednotlivými částmi systému a regulátor.

Respirační systém je popsán diferenciálními rovnicemi, které popisují rychlost změny látky v prostoru. Tyto rovnice jsou založeny na modelu perfúzního omezení nebo ekvivalentně na modelu, který má dispozičně omezené proudění a jsou odvozeny z principu o zachování hmoty. To značí, že rychlost změny látky v prostoru se rovná celkovému proudění do prostoru minus celkový proud z prostoru. Jiný přístup k modelování dýchacího systému je zaměřit se na funkci daných subsystémů jako jsou plíce. [4][5][14]

Plicní kompartment

Tento blok popisuje koncentrace plynů O_2 a CO_2 , které vcházejí a vycházejí do/z plic. Tento děj je popsán rovnicí:

$$\begin{aligned} V_{ACO_2} \dot{C}_{aCO_2} &= 863F_p(C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{V}_A(C_{iCO_2} - P_{aCO_2}), \\ V_{AO_2} \dot{C}_{aO_2} &= 863F_p(C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{V}_A(C_{iO_2} - P_{aO_2}), \end{aligned} \quad 4.13$$

kde V_{AO_2} (V_{ACO_2}) je skutečný objem O_2 (CO_2) plynu v plicích, C_{aCO_2} (C_{aO_2}) je koncentrace CO_2 (O_2) zůstávající v krvi, F_p je plicní průtok krve, C_{vCO_2} je koncentrace CO_2 ve venózní krvi. [5]

Tkáňový kompartment

Změna objemu CO_2 (O_2) v tkáních se určí na základě rovnováhy mezi čistou změnou objemu CO_2 (O_2) transportovaného krví do tkání a čistou změnou objemu, při které je CO_2 produkován (O_2 je využit) tkáněmi [12]. Rovnice, které řídí výměnu plynů v prostoru tkáně:

$$\begin{aligned} V_{TCO_2} \dot{C}_{vCO_2} &= MR_{CO_2} + F_S(C_{aCO_2} - C_{vCO_2}), \\ V_{TO_2} \dot{C}_{vO_2} &= -MR_{O_2} + F_S(C_{aO_2} - C_{vO_2}), \end{aligned} \quad 4.14$$

V_{TCO_2} (V_{TO_2}) je efektivní hodnota objemu CO_2 (O_2), \dot{C}_{vCO_2} (\dot{C}_{vO_2}) je změna koncentrace CO_2 (O_2) MR_{CO_2} , (MR_{O_2}) je ustálený stav metabolické produkce CO_2 (O_2), F_S je průtok krve, C_{aCO_2} (C_{aO_2}) je koncentrace CO_2 (O_2) v systémové arteriální krvi.

Levá strana rovnice představuje změny CO_2 (O_2) v tkáňovém kompartmentu. Zatím co, pravá strana rovnice představuje čisté objemové změny. V případě, že se jedná o metabolické produkce CO_2 (MR_{CO_2}) a pokud je jeho odstranění popsáno jako čistá změna stavu koncentrace CO_2 žilní a arteriální krve (C_{vCO_2} a C_{aCO_2}), pro krev procházející tkání. Čistá změna objemu je vypočítána jako koncentrace tkáně krát průtok krve F_S . [5]

Mozkový kompartment

Tento blok slouží ke sledování CO_2 v mozku. Centrální a periferní kontrola spolu s regulátorem v mozku tvoří regulační systém pro dýchání. CO_2 mozku je velice důležitý pro vstup do centrálního ovládání ventilace, která je popsána rovnicí [4][5]:

$$V_{BCO_2} \dot{C}_{vBCO_2} = MR_{BCO_2} + F_B(C_{aCO_2} - C_{vBCO_2}), \quad 4.15$$

kde V_{BCO_2} je efektivní objem CO_2 prostoru mozkové tkáně, MR_{BCO_2} je metabolická produkce CO_2 v tkáni mozku, F_B je průtok krve mozkovou tkání a \dot{C}_{vBCO_2} je koncentrace CO_2 ve venózní krvi odcházející z mozkové tkáně. [5]

Kompartment přepočtu C_{aO_2} na tlak P_{aO_2}

Tato rovnice slouží pro přepočet koncentrace C_{aO_2} na tlak P_{aO_2} :

$$C_{aO_2} = K_1(1 - e^{-K_2 P_{aO_2}})^2, \quad 4.16$$

kde K_1 je konstanta pro O_2 disociační křivky, K_2 je konstanta pro O_2 disociační křivky, P_{aO_2} je parciální tlak O_2 v arteriální krvi. [5]

$$P_{aO_2} = \frac{-\ln\left(1 - \sqrt{\frac{C_{aO_2}}{K_1}}\right)}{K_2}, \quad 4.17$$

kde K_1 je konstanta pro O_2 disociační křivky, K_2 je konstanta pro O_2 disociační křivky, C_{aO_2} je koncentrace O_2 v arteriální krvi. [5]

Kompartment přepočtu C_{aCO_2} na tlak P_{aCO_2}

Tato rovnice slouží pro přepočet koncentrace C_{aCO_2} na tlak P_{aCO_2} :

$$C_{aCO_2} = K_{CO_2} P_{aCO_2} + k_{CO_2}, \quad 4.18$$

kde C_{aCO_2} je koncentraci CO_2 v arteriální krvi, K_{CO_2} je fyziologický sklon CO_2 disociační křivky, P_{aCO_2} představuje parciální tlak CO_2 v arteriální krvi a k_{CO_2} je konstanta fyziologického CO_2 disociační křivky. [5]

Tato rovnice slouží pro přepočet C_{aCO_2} na tlak P_{vBCO_2} :

$$C_{vBCO_2} = K_{CO_2} P_{vBCO_2} + k_{CO_2}, \quad 4.19$$

kde C_{vBCO_2} je koncentrace CO_2 ve venózní krvi mozkové tkáně, K_{CO_2} je fyziologický sklon CO_2 disociační křivky, P_{vBCO_2} představuje parciální tlak CO_2 v krvi mozkové tkáně a k_{CO_2} je konstanta fyziologického CO_2 disociační křivky. [5]

5 Simulační model kardiorespiračního systému

Tento simulační model vychází a zároveň navazuje na kardiovaskulární a respirační systém. Sloučením těchto dvou systémů vzniká kardiorespirační model.

V této kapitole jsou popsány a namodelovány jednotlivé kompartmenty. Praktická část diplomové práce je srealizována v software MATLAB verze R2015b.

5.1 Přínos a využití CVRS modelu

Vlastním přínosem pro sestavení kardiorespiračního modelu je:

- vzájemné propojení modelů kardiovaskulárního a respiračního systému,
- úpravy nominálních hodnot převzatých z literatury [5].

Možnosti využití modelu:

- modelování průběhů vybraných veličin jako reakce na definované změny či poruchy
- modelování komplexních speciálních jevů např. chronické srdeční selhání, řízení objemu krve a krvácení, ortostatický a LBNP (lower body negative pressure) tlak, CBF (průtok krve mozkem) a OID (nemoc ortostatické intolerance)
- výuka SMBS (simulace a modelování biologických signálů).

5.2 Definice MATLABu a Simulinku


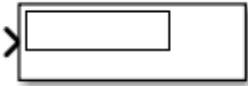





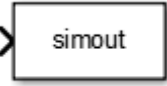
MATLAB je programovací systém, jehož název souboru je zkratka z anglického MATrix LABoratory. Vyvinula ho firma The Mathworks, Inc. v USA. Jedná se o výkonné prostředí, které je určené pro inženýrské a vědecké výpočty a vizualizaci dat. Pomocí MATLABu se integruje numerická analýza, maticové výpočty a grafika do uživatelského prostředí, ve kterém se zapisují řešené problémy obdobně jako v matematice. MATLAB umožňuje řešit velké množství problémů, které se především týkají matematiky, fyziky, grafikou, měření a zpracování dat atd.

Simulink je nadstavbové prostředí MATLABu, které slouží k simulaci a modelování dynamických systémů. Umožňuje snadno a rychle vytvářet modely ve formě blokových schémat. Uspořádání modelů dovoluje vytvářet i složité systémy, kdy jednotlivé části lze shrnout do přehledného subsystému bez omezení na počet bloků. [15]

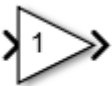


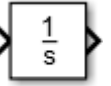

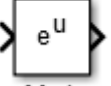


5.2.1 Použité funkční bloky v Simulinku

Tato kapitola obsahuje popis jednotlivých bloků, které byly použity k sestavení kardiorespiračního modelu v MATLABu. Za účelem vysvětlení jednotlivých prvků bylo čerpáno z literatury [17].

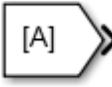
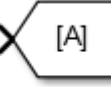
Vstupní a výstupní bloky (Sources and Sinks)

	Vstupní blok		Blok pro zobrazení aktuální číselné hodnoty signálu
	Výstupní blok		Vytvoření lineárně rostoucích o nebo klesajících signálu
	Výstupní prvek s konstantní hodnotou		Zobrazení skokové funkce z hodnoty na hodnotu
	Grafické zobrazení průběhu signálu		Uložení signálu do proměnné do Workspace

Bloky pro matematické operace (Math Operation)

	Násobení vstupního signálu konstantní hodnotou		Vstupní signál je přepočten pomocí logaritmické funkce
	Násobení nebo dělení vstupního signálu		Integruje hodnoty vstupního signálu
	Sčítání nebo odečítání vstupního signálu		Převod vstupní hodnoty na exponenciální funkci
	Násobení vstupního signálu		Odmocnění vstupního signálu

Bloky pro směrování signálu (Signal Routing)

	Prvek pro příjem signálu z Goto		Blok pro přenos signálu do From
---	---------------------------------	---	---------------------------------

Bloky pro přerušení signálu (Discontinuities)



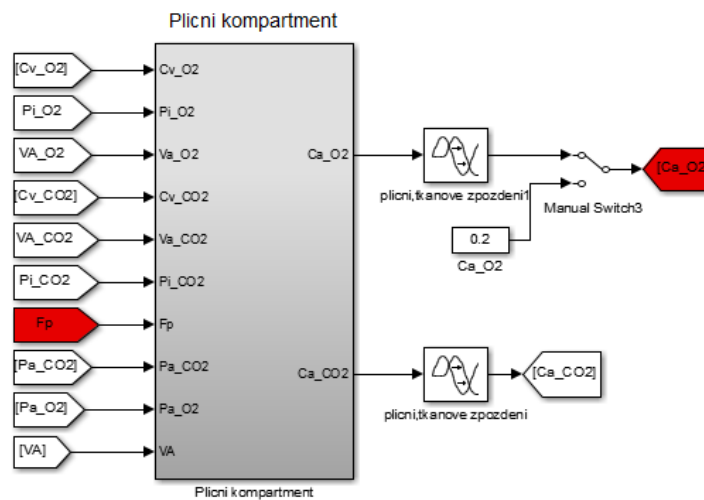
Výstupem je vstupní signál omezený horní a dolní mezí

Saturation

5.3 Popis bloků propojující RS a CVS systém

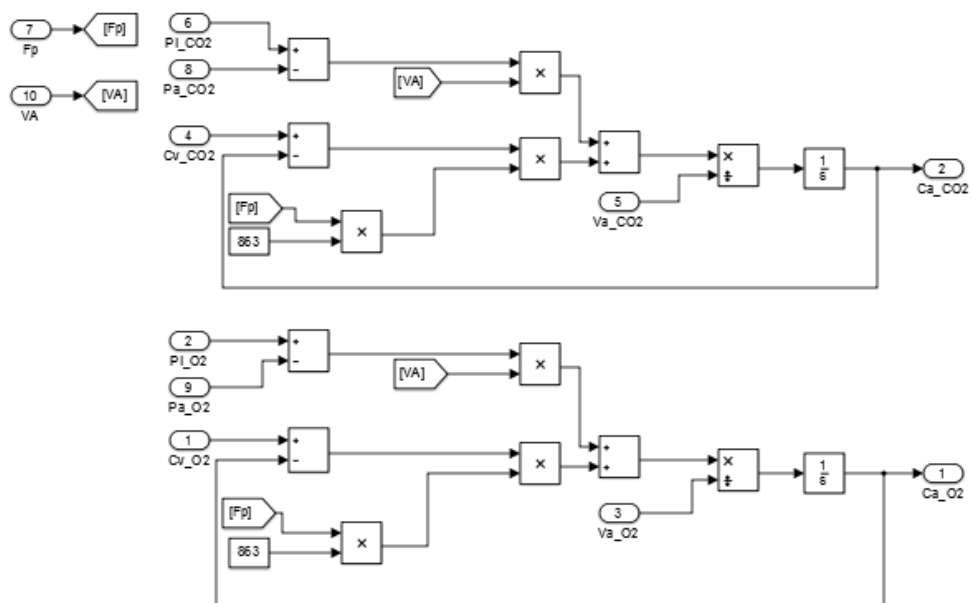
Součástí této kapitoly je podrobnější popis kompartmentů, ve kterých se nachází hodnoty, které propojují CV a RS systém. Jedná se o systémový průtok krve (F_S), plicní průtok krve (F_p) a koncentrace kyslíku v systémové arteriální krvi (C_aO_2).

5.3.1 Plicní kompartment



Obr. 5.1 Blok pro plicní kompartment

Do plicního kompartmentu vstupují konstanty, jako jsou parciální tlaky a plicní objemy plynů a plicní průtok krve. Také zde vstupují hodnoty, jako jsou koncentrace ve venózní krvi, parciální tlaky v arteriální krvi a alveolární ventilace. Výstupem je koncentrace krevních plynů, které pak vstupují do tkáňového kompartmentu.



Obr. 5.2 Blokové schémata pro plicní kompartment

Tento blok je popsán rovnicí:

$$\begin{aligned} V_{ACO_2} \dot{C}_{aCO_2} &= 863 F_p (C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{V}_A (C_{iCO_2} - P_{aCO_2}), \\ V_{AO_2} \dot{C}_{aO_2} &= 863 F_p (C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{V}_A (C_{iO_2} - P_{aO_2}), \end{aligned} \quad 5.1$$

kde

F_p je plicní průtok krve [l/min]

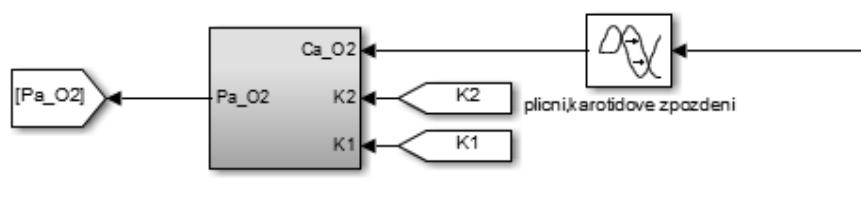
\dot{V}_A je alveolární ventilace [l/min]

V_{ACO_2}, V_{AO_2} je efektivní objem CO_2 nebo O_2 [l]

$\dot{C}_{aCO_2}, \dot{C}_{aO_2}$ je koncentrace CO_2 nebo O_2 v systémové arteriální krvi [mmol/l]

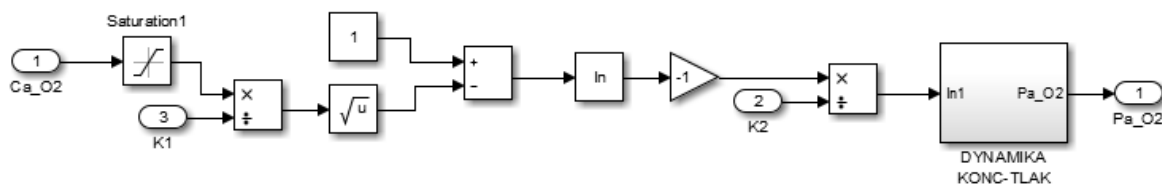
C_{vCO_2}, C_{vO_2} je koncentrace CO_2 nebo O_2 ve venózní krvi [mmol/l].

5.3.2 Kompartment přepočtu Ca_{O_2} na Pa_{O_2}

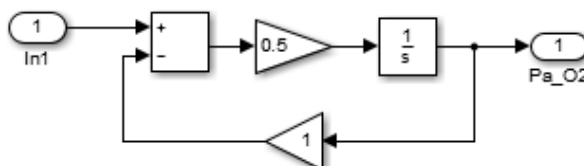


Obr. 5.3 Blok pro přepočet Ca_{O_2} na Pa_{O_2}

Toto schéma znázorňuje přepočet koncentrace kyslíku, který vychází z plicního parciálního tlaku kyslíku. Po úpravě rovnice 4.16 byl vyjádřen parciální tlak kyslíku Pa_{O_2} .



Obr. 5.4 Blokové schéma přepočtu Ca_{O_2} na Pa_{O_2}



Obr. 5.5 Blok pro úpravu dynamiky

Tento blok je popsán rovnicí:

$$Ca_{O_2} = K_1(1 - e^{-K_2 Pa_{O_2}})^2, \quad 5.2$$

kde

Ca_{O_2} je koncentrace kyslíku v systémové arteriální krvi [mmol/l]

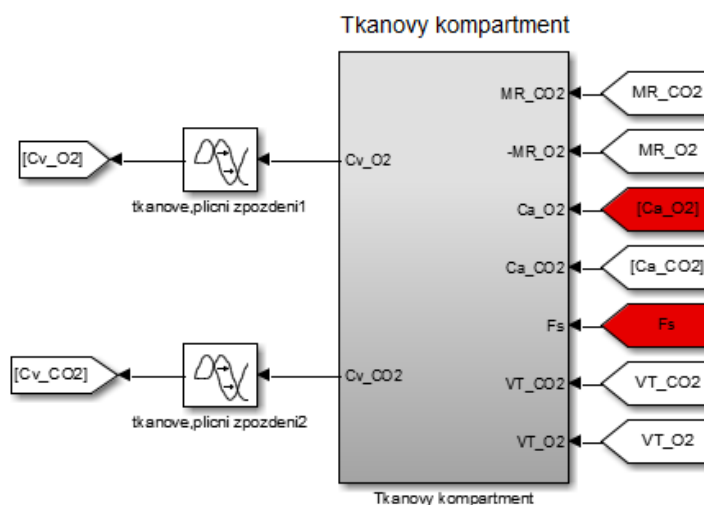
Pa_{O_2} je parciální tlak kyslíku v arteriální krvi [mmHg]

K_1, K_2 je konstanta pro O_2 nebo CO_2 disociační křivky [l], [mmHg].

Po úpravě rovnice, měla výsledná hodnota Pa_{O_2} dvě možnosti řešení. Vzhledem k fyziologickým rozsahům hodnot zůstává jedno platné řešení:

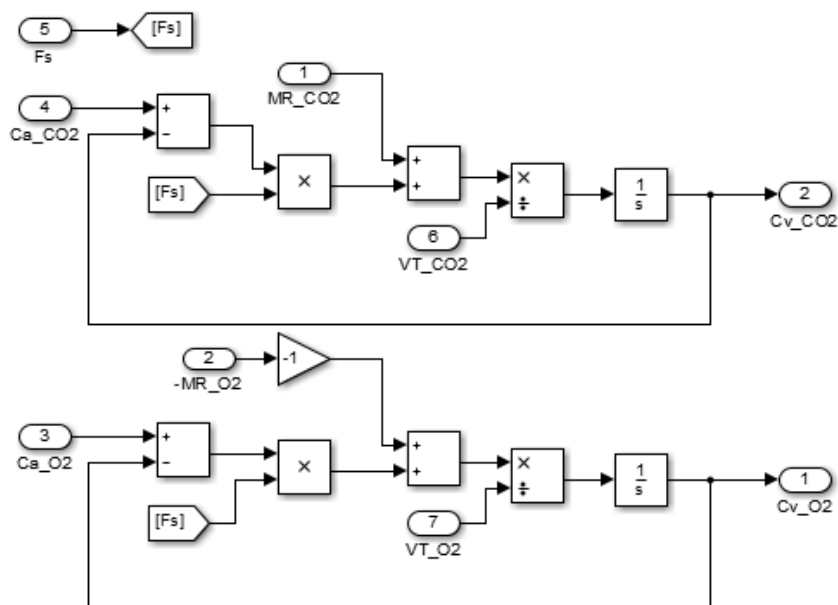
$$Pa_{O_2} = \frac{-\ln\left(1 - \sqrt{\frac{Ca_{O_2}}{K_1}}\right)}{K_2}. \quad 5.3$$

5.3.3 Tkáňový kompartment



Obr. 5.6 Blok pro tkáňový kompartment

Do tkáňového kompartmentu vstupují konstanty, jako jsou metabolické produkce plynů, systémový průtok a plicní objemy. Také zde vstupují hodnoty koncentrací krevních plynů. Výstupem jsou koncentrace O_2 a CO_2 ve venózní krvi.



Obr. 5.7 Bloková schémata pro tkáňový kompartment

Tento blok je popsán rovnicí:

$$\begin{aligned} V_{TCO_2} \dot{C}_{vCO_2} &= MR_{CO_2} + F_S(C_{aCO_2} - C_{vCO_2}), \\ V_{TO_2} \dot{C}_{vO_2} &= -MR_{O_2} + F_S(C_{aO_2} - C_{vO_2}), \end{aligned} \quad 5.4$$

kde

F_s je systémový průtok krve [l/min]

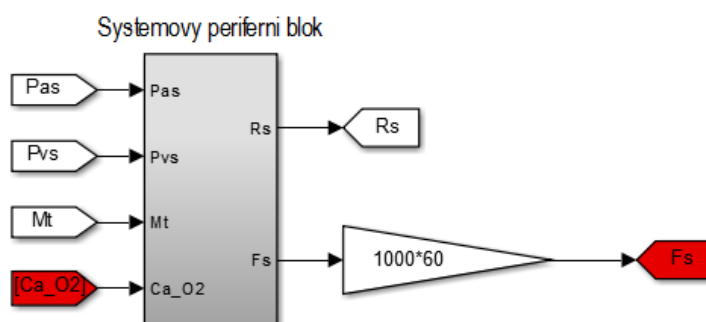
MR_{CO_2}, MR_{O_2} ustálený stav metabolické produkce CO_2 nebo O_2 [l/min]

V_{TCO_2}, V_{TO_2} je efektivní objem CO_2 nebo O_2 [l]

$\dot{C}_{aCO_2}, \dot{C}_{aO_2}$ je koncentrace CO_2 nebo O_2 v systémové arteriální krvi [mmol/l]

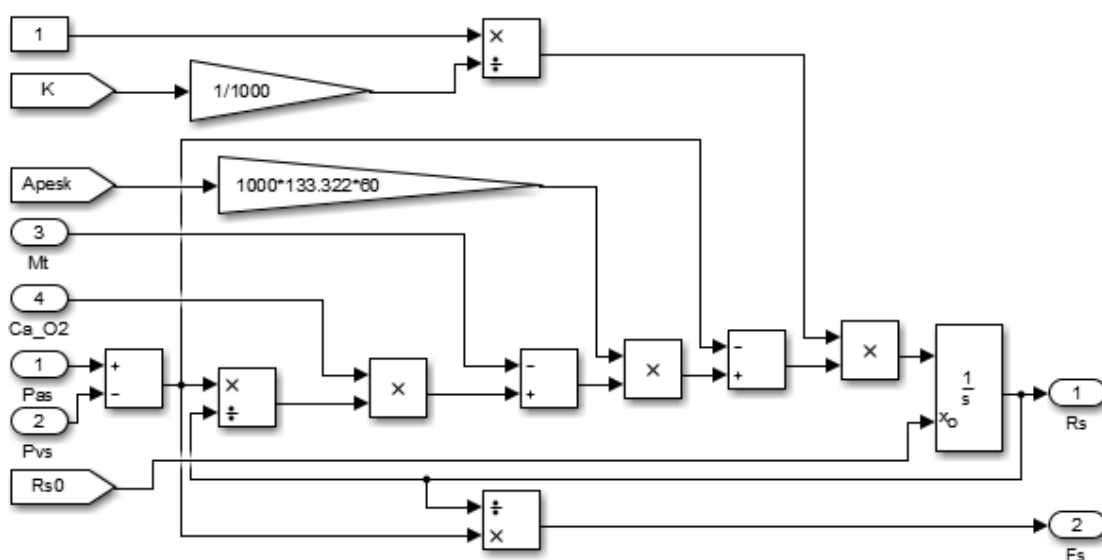
C_{vCO_2}, C_{vO_2} je koncentrace CO_2 nebo O_2 ve venózní krvi [mmol/l].

5.3.4 Systémový periferní kompartment



Obr. 5.8 Blok pro periferní blok

Do systémového periferního bloku vstupují konstanty koncentrace kyslíku a konstanty A_{pesk} a K . Další hodnoty, které vstupují, jsou krevní tlak v systémových arteriích, krevní tlak v pulmonálních žilách a rychlost metabolismu tkání. Výstupem je systémový odpor a systémový průtok krve.



Obr. 5.9 Blokové schéma pro periferní blok

Tento blok je popsán rovnicí:

$$\dot{R}_S = \frac{1}{K} \left(A_{pesk} \cdot \left(\frac{P_{as} - P_{vs}}{R_s} \cdot C_{a,O_2} - M_T \right) - (P_{as} - P_{vs}) \right), \quad 5.5$$

kde

R_s je odpor v periferním systémovém bloku [(mmHg·min)/l]

K je konstanta [l]

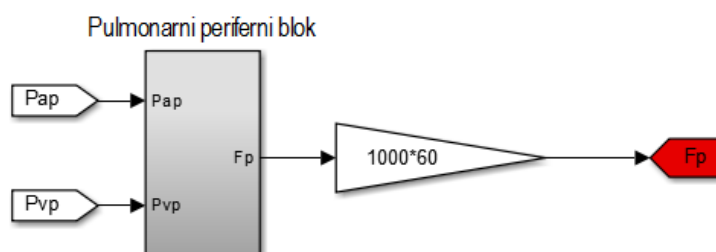
A_{pesk} je konstanta [(mmHg·)/l]

P_{as} je krevní tlak v systémových artériích [mmHg]

P_{ap} je krevní tlak v pulmonálních artériích [mmHg]

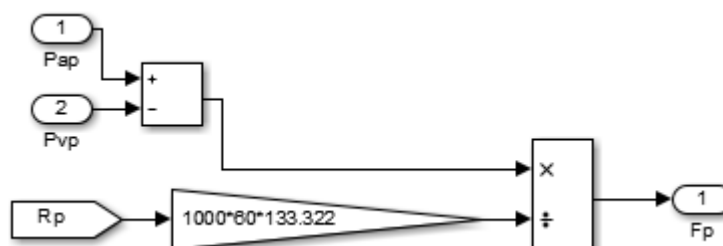
C_{aO_2} je koncentrace CO_2 nebo O_2 v systémové arteriální krvi [mmol/l].

5.3.5 Pulmonální periferní kompartment



Obr. 5.10 Blok pro pulmonální periferní blok

Do pulmonálního periferního bloku vstupuje konstanta pulmonálního odporu a dále proměnné hodnoty krevního tlaku v artériích a krevního tlaku v pulmonálních žilách. Výstupem je plicní průtok krve.



Obr. 5.11 Blokové schéma pro pulmonální periferní blok

Tento blok je popsán rovnicí:

$$F_p = \frac{1}{R_p} \cdot (P_{ap} - P_{vp}), \quad 5.6$$


kde

R_p je odpor v periferním pulmonálním bloku [(mmHg·min)/l]

P_{ap} je krevní tlak v pulmonálních artériích [mmHg]

P_{vp} je krevní tlak v pulmonálních žilách [mmHg].

5.3.6 Použité parametry a srovnání normálních fyziologických hodnot s výslednými hodnotami CVRS

Simulace byla provedena pomocí základního CVRS modelu (= modelu reprezentující ustálený stav). Po spuštění aplikace s názvem *cvrs.slx* se zobrazí okno s vytvořeným modelem. Pro spuštění modelu je potřeba stisknout zelenou šipku  v horní liště Editoru.

CVRS model je testován po dobu 1300 s, aby došlo k ustálení jeho počátečních hodnot. Výsledné požadované hodnoty je možné odečíst buď z bloku Display nebo pomocí bloku Scope z grafu.

Tab. 5.1 Základní parametry hodnot

Parametr	Hodnota	Jednotka	Parametr	Hodnota	Jednotka
α_l	89,47	[min ⁻²]	k	0,0516	[-]
α_r	28,46	[min ⁻²]	K	15,959	[l]
β_l	85,89	[mmHg/min]	k _{CO2}	0,244	[l]
β_r	2,08	[mmHg/min]	K _{CO2}	0,0065	[l/mmHg]
γ_l	37,33	[min ⁻¹]	M ₀	0,35	[l/min]
γ_r	11,88	[min ⁻¹]	MR _{O2}	0,310	[l/min]
ρ	0,0011	[l/(min·W)]	MR _{CO2}	0,266	[l/min]
A _{pesk}	141,84	[(mmHg·min)/l]	MRB _{CO2}	0,042	[l/min]
c _{ap}	0,0271	[l/mmHg]	P _{iCO2}	0,0	[mmHg]
c _{as}	0,0120	[l/mmHg]	P _{iO2}	150,0	[mmHg]
c _l	0,0129	[l/mmHg]	R _p	1,965	[(mmHg·min)/l]
c _r	0,0607	[l/mmHg]	R _v	0,5	[(mmHg·min)/l]
c _{vp}	0,1204	[l/mmHg]	V _{BCO2}	0,900	[l]
c _{vs}	0,6630	[l/mmHg]	V _{ACO2}	3,2	[l]
F _B	0,800	[l/min]	V _{AO2}	2,50	[l]
G _c	1,144	[l/min mmHg]	V _{TCO2}	15,00	[l]
G _p	30,24	[l/min mmHg]	V _{TO2}	6,00	[l]
I _c	35,5	[mmHg]	W	75	[W]
I _p	35,5	[mmHg]			

V Tab. 5.1 jsou vypsané parametry, které slouží pro simulaci CVRS systému. Tyto parametry jsou získány z [5].

Tab. 5.2 Tabulka srovnání fyziologických hodnot s hodnotami CVRS

Parametr	Název	CVRS hodnoty	Doporučená hodnota	Jednotky
C_{aCO_2}	Koncentrace CO_2 v arteriální krvi	0,5028	0,493	[mmol/l]
C_{vCO_2}	Koncentrace CO_2 ve venózní krvi	0,548	0,535	[mmol/l]
H	Tepová frekvence	71,080	70,000	[min ⁻¹]
Q_l	Srdeční výdej pravé komory	3,268	cca 5-6,000	[l/min]
Q_r	Srdeční výdej levé komory	3,710	5-6,000	[l/min]
P_{vs}	Krevní tlak v systémových žilách	3,998	2-4	[mmHg]
P_{aCO_2}	Parciální tlak CO_2 v arteriální krvi	39,82	40	[mmHg]
V_{diastl}	End-diastolický objem levé komory	0,0711	0,102-0,135	[l]
V_{diasr}	End-diastolický objem pravé komory	0,151	0,1-0,160	[l]
V_{sysl}	End-systolický objem levé komory	0,0251	0,05-0,100	[l]
V_{sysr}	End-systolický objem pravé komory	0,099	0,05-0,100	[l]
V_{strl}	Střední objem levé komory	0,046	0,070	[l]
V_{strr}	Střední objem pravé komory	0,052	0,06-0,100	[l]
V_{tot}	Celkový objem krve	5,046	4,5-5,500	[l]

V Tab. 5.1 jsou vybrány některé simulované hodnoty z CVRS modelu, které jsou porovnány s doporučenými hodnotami a vycházejí ze zdrojů [12][14][16] a [18]. Některé hodnoty spadají do intervalu doporučených hodnot a některé hodnoty se mezi sebou liší. Výrazný rozdíl je u srdečního výdeje pravé Q_r a levé Q_l komory. Srdeční výdej je závislý na tepové frekvenci a systolickém objemu. Naměřená tepová frekvence $71,080 \text{ min}^{-1}$ je téměř podobná doporučené hodnotě 70 min^{-1} . Naproti tomu naměřený systolický objem pravé komory $V_{sysr} 0,099 \text{ l}$ a levé komory $V_{sysl} 0,0251 \text{ l}$ se liší od doporučené hodnoty $0,05\text{-}0,100 \text{ l}$. Proto mohlo dojít k poklesu srdečního výdeje. Výsledné hodnoty mohou být ovlivněny ustálením a zaokrouhlením výsledných hodnot. Lidé se mezi sebou mohou lišit, pohlavím, váhou, věkem, trénovaností, srdečními vadami či nemocemi aj. Proto se u každého člověka může výsledná hodnota trochu lišit.


6 Analýza řešení kardiorespiračního modelu

Tato kapitola se zabývá třemi případovými studiemi. Případová studie č. 1 popisuje reakci CVRS systému na snížení O_2 v arteriální krvi. Případová studie č. 2 se zabývá reakcí systému během LBNP testu. CVRS model byl vytvořen v software MATLAB verze R2015b.

6.1 Případová studie č. 1: Porucha koncentrace O_2 v arteriální krvi

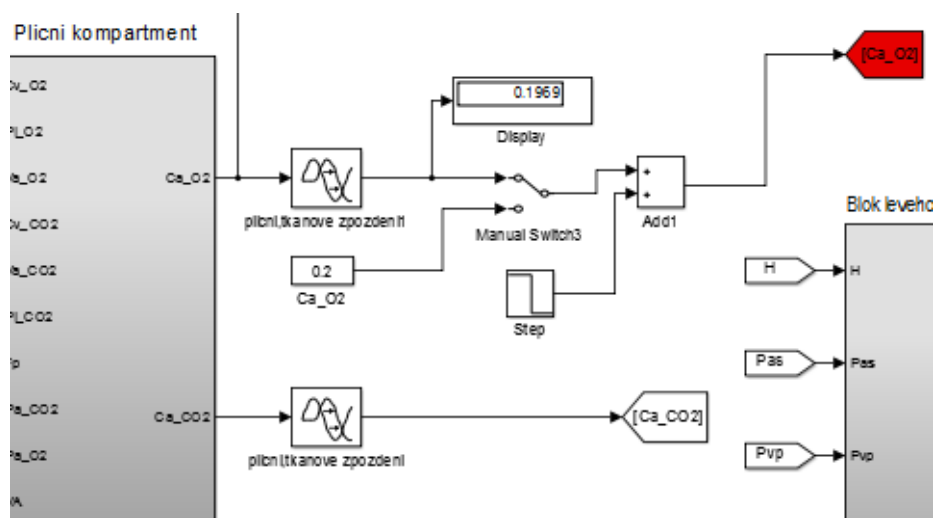
V této případové studii sledujeme reakci kardiovaskulárního a respiračního systému na snížení koncentrace okysličené arteriální krve C_{aO_2} o 5%.

Tuto situaci si můžeme představit například tak, že skupina lidí sedí v místnosti a povídají si. Postupem času se změní koncentrace kyslíku C_{aO_2} v místnosti (sníží se).

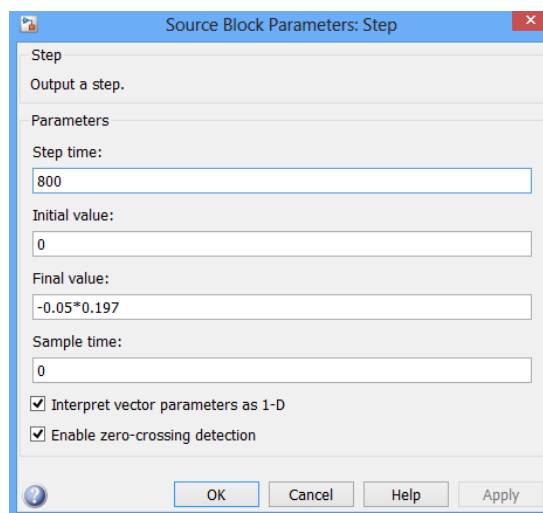
Řešení této situace je reprezentováno modelem *cvrs_zmenaCaO2.slx*. Pro spuštění modelu je potřeba stisknout zelenou šipku  v horní liště Editoru.

Tuto změnu provedeme v modelu pomocí bloku Step, na kterém nastavíme hodnoty. Jedná se o skokovou změnu, která započne ve zvoleném okamžiku, když je celý systém v ustáleném stavu.

Poté je nutné provést simulaci a spustit soubor s názvem *cvrs_zmenaCaO2.m*, kde se zobrazí výsledné průběhy (grafy) simulací.

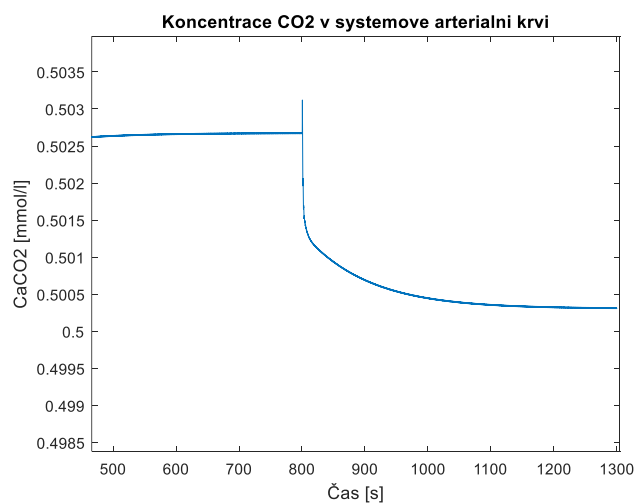


Obr. 6.1 Umístění bloku Step na výstup C_{aO_2}



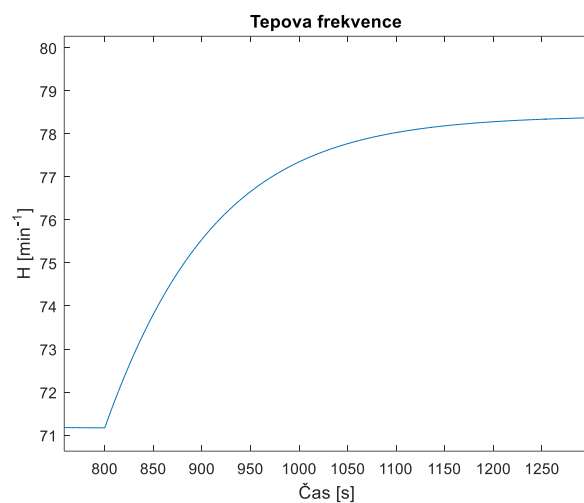
Obr. 6.2 Nastavení bloku Step

Celkový čas simulace je 1300s a skoková změna nastane v 800 s. Skoková změna v modelu je provedena pomocí bloku Step, na kterém jsou nastaveny hodnoty. Celkový čas simulace je 1300 s, skoková změna byla provedena v čase 800 s a nastavena na $(-0,05 \cdot 0,197)$, kdy hodnota 0,197 mmol/l vychází z počáteční hodnoty koncentrace kyslíku v arteriální krvi a hodnota -0,05 znamená snížení C_{aO_2} o 5%.



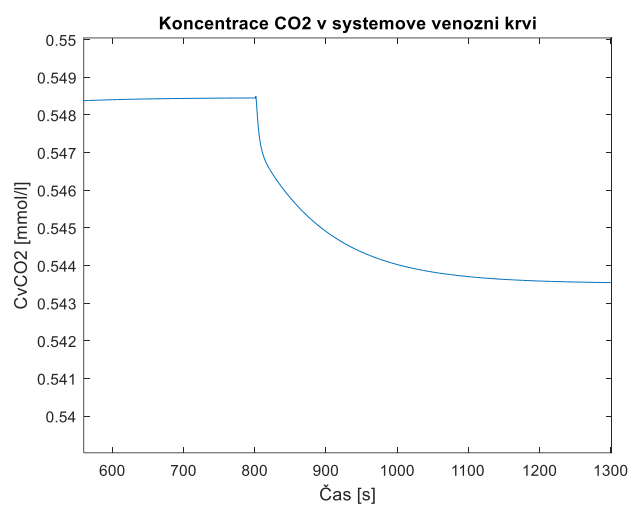
Obr. 6.3 Průběh změny koncentrace CO_2 v arteriální krvi

Obr. 6.3 znázorňuje průběh změny koncentrace CO_2 v systémové arteriální krvi v závislosti na čase. Tento průběh vychází z plicního bloku. Při nedostatku koncentrace O_2 dochází ke snížení koncentrace CO_2 v arteriální krvi. Hodnota ustálení je 0,5003 mmol/l.



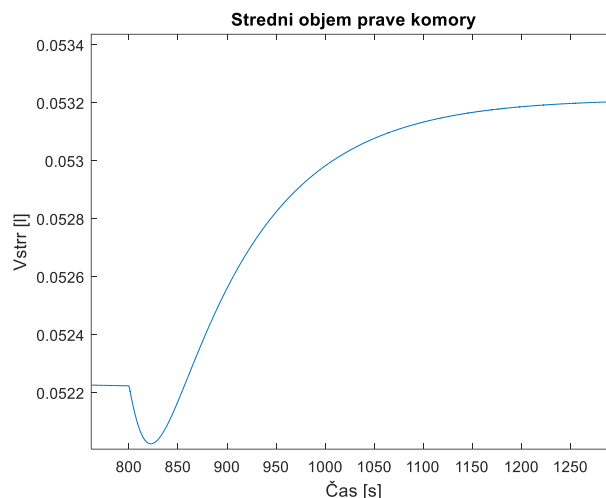
Obr. 6.4 Průběh změny tepové frekvence

Obr. 6.4 znázorňuje průběh změny tepové frekvence v závislosti na čase. Při nedostatku koncentrace O_2 dochází k nárůstu tepové frekvence. Ustálená hodnota tepové frekvence je $78,37 \text{ min}^{-1}$.



Obr. 6.5 Průběh změny koncentrace CO_2 ve venózní krvi

Obr. 6.5 znázorňuje průběh změny koncentrace CO_2 ve venózní krvi v závislosti na čase. Při nedostatku koncentrace O_2 dochází k poklesu koncentrace CO_2 ve venózní krvi. Ustálená hodnota je $0,5435 \text{ mmol/l}$.



Obr. 6.6 Průběh změny středního objemu pravé komory

Obr. 6.6 znázorňuje průběh změny středního objemu pravé komory v závislosti na čase. Při nedostatku koncentrace O_2 dochází k nárůstu koncentrace středního objemu pravé komory. Ustálená hodnota je 0,05321.

Hodnota C_{aO_2} vychází z plicního kompartmentu a vchází do tkáňového kompartmentu, kde je přepočtena na tlak P_{aCO_2} . Výstupem z tkáňového kompartmentu je hodnota C_{vCO_2} , která vstupuje do zpět do plicního kompartmentu. P_{aCO_2} je jednou z hodnot, které vstupují do regulátoru. Výstupem z regulátoru je tepová frekvence H , která vchází do bloku pravého srdce s výstupní hodnotou V_{strr} . Všechny zmíněné parametry jsou ovlivněny změnou koncentrace kyslíku v arteriální krvi C_{aO_2} .

Změna koncentrace kyslíku v arteriální krvi je důsledkem zvýšení tepové frekvence a středního objemu pravé komory a následně poklesem koncentrace CO_2 v arteriální a venózní krvi.

Při nárůstu CO_2 v těle se zapojí kompenzační mechanismy, zvýší se dechová frekvence a vydychá se více CO_2 . Také se zapojí do kompenzace pufry v krvi. Tělo reaguje zvýšenou tepovou frekvencí na zátěžovou situaci. Zvýší se i objem pravé komory. Po vyčerpání kompenzačních mechanismů dochází k hromadění CO_2 v organismu a to vede k otravě.

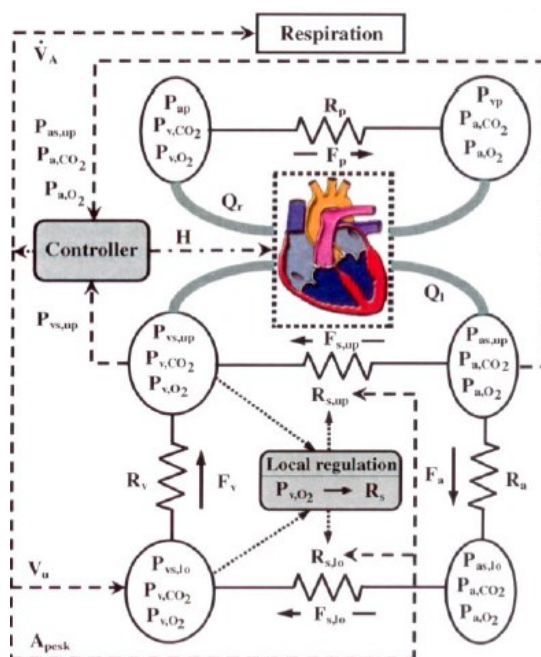
6.2 Případová studie č. 2: LBNP test

Tato kapitola se zabývá modelováním LBNP testu. Simulační model pro LBNP test vznikl modifikací základního modelu. Na Obr. 6.7 je znázorněno blokové schéma CVRS modelu. Krev se přesouvá do dolních končetin, proto musí být tento model rozlišen o horní a dolní systémové kompartmenty. V tomto případě se neberou v úvahu účinky plicního oběhu. [5]

LBNP je zkratka z anglického Lower Body Negative Pressure. Jedná se o metodu, pomocí které působí podtlak v dolní části těla. LBNP metoda může být použita pro výzkum v letecké, vesmírné a vojenské oblasti. Tato metoda je účinná pro simulaci krvácení, která umožňuje studium hemodynamické odezvy na centrální hypovolémii. U LBNP metody dochází k vyšším hodnotám krevního tlaku a tepové frekvence. [21][23]

Během LBNP testu vyšetřovaná osoba leží v poloze na zádech s nohama uzavřenými v komoře zařízení na úrovni pasu. Velikost otvoru těsnění kolem pasu může ovlivnit kardiovaskulární odpověď. Tlak vzduchu uvnitř komory se snižuje pomocí vakuového čerpadla, tudíž tlak uvnitř komory je nižší než tlak atmosférický. Působí zde zákony dynamiky tekutin, krev se přesouvá z oblasti s relativně vysokým tlakem (tzn., horní část těla, která je vně komory) směrem k oblasti relativně nízkého tlaku (tzn., nohy uvnitř komory). Za normálních okolností, tělo vyrovnává periferní vazokonstrikci a zvýší srdeční frekvenci, která slouží k udržování normálního krevního oběhu. LBNP test může být ukončen v případě, že testovaná osoba projevuje známky synkopy, tzn. točení hlavy, závratí, nevolnosti, bledosti či vizuální poruchy. [22][23]

Všechny uvedené rovnice jsou převzaty z [5].



Obr. 6.7 Blokové schéma CVRS modelu [5]

Regulační baroreflexní smyčka je zastoupena $\dot{H} = u$, s regulací H . Dále byla tato regulace rozšířena o respirační složku $\dot{V}_A = u_1$, $\dot{H} = u_2$. Byla vynechána autonomní regulace kontraktility a venózní compliance, ale tyto prvky by mohly být v případě zahrnuty do optimálního řízení. Kontraktilita byla vynechána, protože je k dispozici málo informací o sympatické kontrole kontraktility, částečně proto, že kontraktilita je také ovlivněna dalšími faktory, jako je například Bowditch efekt a Frank - Starlingův mechanismus. [5]

LBNP test

U LBNP testu je důležité definovat spodní prostor tak, aby dolní část těla byla pod LBNP tlakem, a tím podléhat vnějšímu částečnému vakuu, který táhne krev do tohoto kompartmentu. Realizujeme tento případ následujícím způsobem. [5]

Rovnice, které popisují plicní a tkáňový kompartment zůstávají stejné jako rovnice 4.13 a 4.14:

$$\begin{aligned} V_{A,CO_2} \dot{P}_{a,CO_2} &= 863 F_p (C_{v,CO_2} - C_{a,CO_2}) + \dot{V}_A (P_{i,CO_2} - P_{a,CO_2}), \\ V_{A,O_2} \dot{P}_{a,O_2} &= 863 F_p (C_{v,O_2} - C_{a,O_2}) + \dot{V}_A (P_{i,O_2} - P_{a,O_2}), \\ V_{T,CO_2} \dot{C}_{v,CO_2} &= MR_{CO_2} + F_s (C_{a,CO_2} - C_{v,CO_2}), \\ V_{T,O_2} \dot{C}_{v,O_2} &= -MR_{O_2} + F_s (C_{a,O_2} - C_{v,O_2}). \end{aligned} \quad 6.1$$

Systémová odolnost a compliance

Vztah mezi celkovým systémovým odporem a horních a dolních odporů kompartmentů, $R_{s,up}$, respektive, $R_{s,lo}$, je dána vztahem:

$$\frac{1}{R_s} = \frac{1}{R_{s,up}} + \frac{1}{R_{s,lo}}, \quad 6.2$$

kde $R_{s,up}$ a $R_{s,lo}$ jsou horní a dolní odpory v periferním systémovém bloku, R_s odpor v periferním bloku.

S konstantou $\delta \in (0,1)$, se dostane:

$$\frac{1}{R_{s,up}} = \frac{\delta}{R_s} \text{ a } \frac{1}{R_{s,lo}} = \frac{1-\delta}{R_s}. \quad 6.3$$

Konstanta δ charakterizuje členění systémových oddílů (arteriální a žilní) do dolního a horního kompartmentu.

Použitím rovnice:

$$R_s = A_{pesk} C_{v,O_2}, \quad 6.4$$

kde R_s je odpor v systémovém periferním bloku, A_{pesk} je konstanta a C_{v,O_2} je koncentrace kyslíku v arteriální krvi, jsou získány rovnice:

$$\begin{aligned} R_{s,up} &= \frac{1}{\delta} A_{pesk} C_{v,O_2}, \\ R_{s,lo} &= \frac{1}{1-\delta} A_{pesk} C_{v,O_2}. \end{aligned} \quad 6.5$$

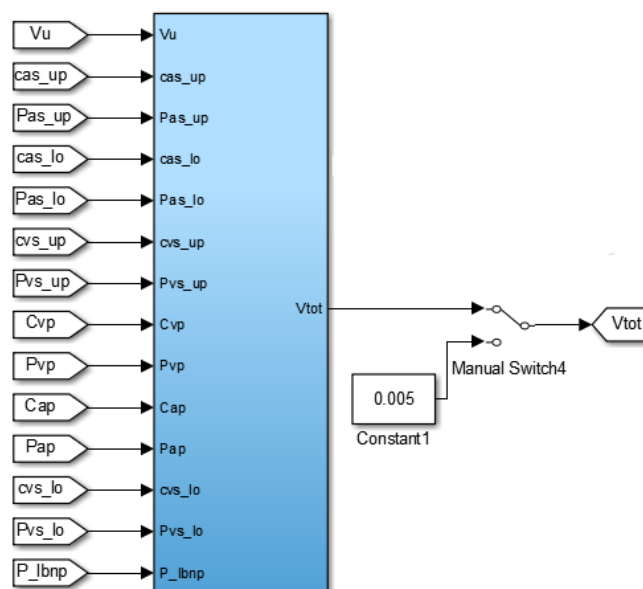
6.2.1 Rozšíření základního modelu za účelem simulace LBNP testu

Ke stávajícímu základnímu modelu CVRS systému byly nové kompartmenty, které vycházejí z rovnic v kapitole 6.2. Jedná se o rozšíření stávajícího modelu CVRS o symboly „up“ a „lo“ pro horní a dolní kompartment a tlak P_{LBNP} . Jednotka P_{LBNP} tlaku je udávána v mmHg.

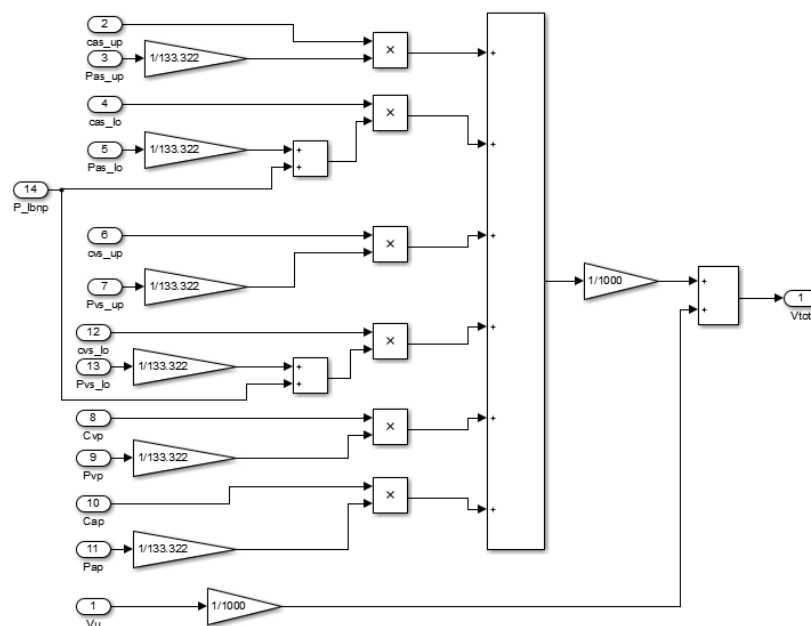
Celkový objem krve CVRS V_{tot} je dán vztahem:

$$\begin{aligned} c_{as,up}P_{as,up}(t) + c_{as,lo}(P_{as,lo}(t) + P_{LBNP}(t)) + c_{vs,up}P_{vs,up}(t) \\ + c_{vs,lo}(t)(P_{vs,lo}(t) + P_{LBNP}(t)) + c_{vp}P_{vp}(t) \\ + c_{ap}P_{ap}(t) + V_u(t) = V_{tot}, \end{aligned} \quad 6.6$$

kde P_{LBNP} je tlak vyvolaný LBNP napětím, c je compliance a P je dynamický tlak. [5]



Obr. 6.8 Blok celkového objemu krve

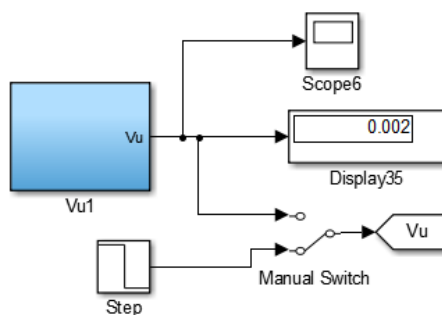


Obr. 6.9 Blokové schéma celkového objemu krve

Pro výpočet bloku klidového objemu V_u je uveden následující obecný vztah objemu pro vyhovující cévní prostor pod LBNP tlakem:

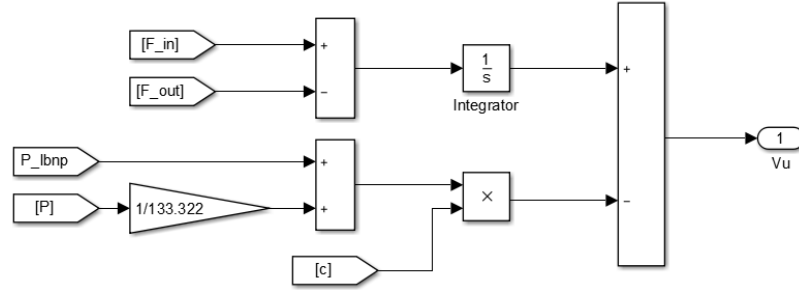
$$\frac{d}{dt}(c(P + P_{LBNP}) + \bar{V}_u) = F_{in} - F_{out}, \quad 6.7$$

kde \bar{V}_u je klidový objem kompartmentu, P je dynamický tlak, P_{LBNP} je tlak vyvolaný LBNP napětím, F_{in} a F_{out} představují průtok krve do a z kompartmentu. [5]



Obr. 6.10 Blok klidového objemu

Tato rovnice je v simulačním modelu reprezentována blokovým zapojením podle Obr. 6.11. V případě znalostí všech potřebných vstupů (P , c , F_{in} a F_{out}) do tohoto bloku, bychom byli schopni výstupní signál V_u použít dále, tj. jako vstupy do navazujícího bloku celkového objemu krve V_{tot} . Jelikož tomu tak není, proto průběh V_u bude simulován pomocí bloku rampa, která má počáteční hodnotu 3,671, konečnou hodnotou 2,342 a rychlost náběhu - 1/20. Hodnota P_{lbnp} je dána skokovou změnou 1000 s, s počáteční hodnotou 35, konečnou hodnotou 50. Celková doba simulace je 1500 s.

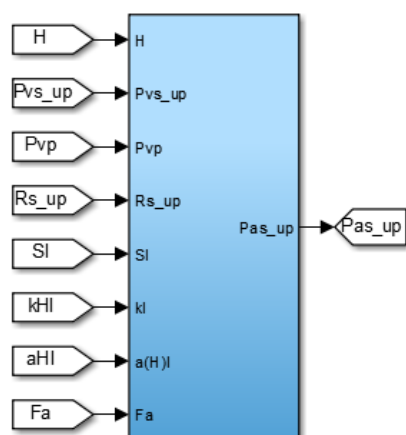


Obr. 6.11 Blokové schéma klidového objemu

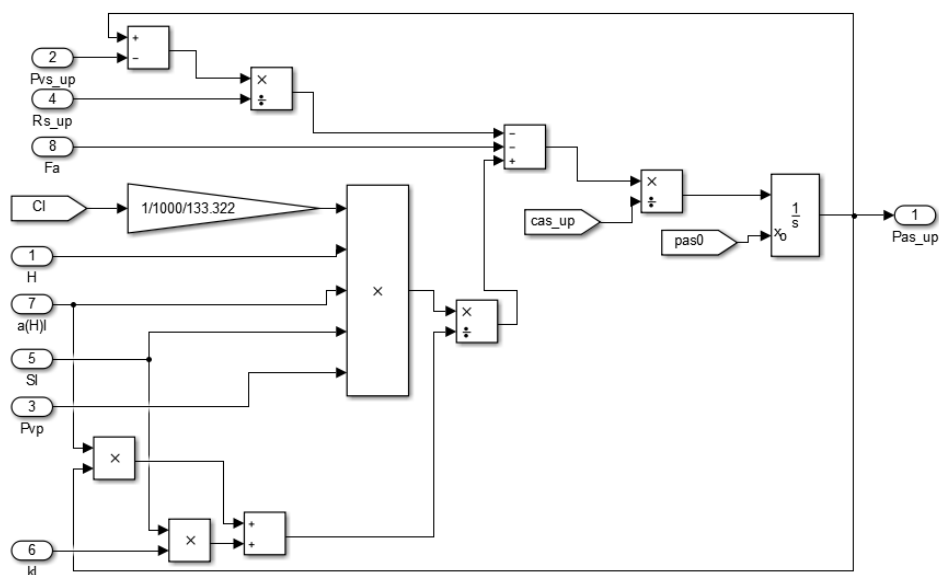
Soubor rovnic 6.8 je rozšířen o symboly, "up" a "lo" pro horní a dolní kompartment. Dále "kardiovaskulární", respektive "respirační," rovnice jsou uvedeny jako:

$$\begin{aligned}
 c_{as,up} \dot{P}_{as,up} &= Q_\ell - F_a - F_{s,up}, \\
 c_{as,lo} \dot{P}_{as,lo} &= F_a - F_{s,lo} - c_{as,lo} \dot{P}_{LBNP}, \\
 c_{vs,lo} \dot{P}_{vs,lo} &= F_{s,lo} - F_v - c_{vs,lo} (P_{vs,lo} + P_{LBNP}) - c_{vs,lo} \dot{P}_{LBNP} - \dot{V}_u, \\
 c_{vs,up} \dot{P}_{vs,up} &= F_v - Q_r + F_{s,up}, \\
 c_{ap} \dot{P}_{ap} &= Q_r - F_p, \\
 c_{vp} \dot{P}_{vp} &= F_p - Q_\ell, \\
 \dot{S}_\ell &= \sigma_\ell, \\
 \dot{S}_r &= \sigma_r, \\
 \dot{\sigma}_\ell &= -\gamma_\ell \sigma_\ell - \alpha_\ell S_\ell + \beta_\ell H, \\
 \dot{\sigma}_r &= -\gamma_r \sigma_r - \alpha_r S_r + \beta_r H,
 \end{aligned} \tag{6.8}$$

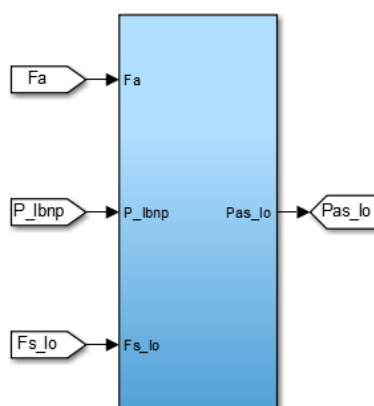
kde P_{LBNP} je tlak vyvolaný LBNP napětím, c je konstanta souladu, P je dynamický tlak, $P_{as,up}$ a $P_{as,lo}$ je horní a dolní systémový tlak v artériích, Q_ℓ je srdeční výdej levé komory, F_a je průtok krve artériemi, $F_{s,up}$ a $F_{s,lo}$ je horní a dolní pulmonální průtok krve, F_v je průtok krve vénami, H je tepová frekvence, $P_{vs,up}$ a $P_{vs,lo}$ je horní a dolní systémový tlak v žilách, S_r a S_l je kontraktilita pravé a levé komory, $\alpha_r, \beta_r, \gamma_r$ jsou koeficienty kontraktility pravé komory větší než 0, $\alpha_l, \beta_l, \gamma_l$ jsou koeficienty kontraktility levé komory větší než 0, P_{vp} je pulmonární tlak v žilách, P_{ap} je krevní tlak v pulmonárních artériích. Uvedené rovnice výše jsou upraveny pro sestavení bloků $P_{as,up}$, $P_{as,lo}$, $F_{s,lo}$, $P_{vs,up}$, P_{ap} a P_{vp} .



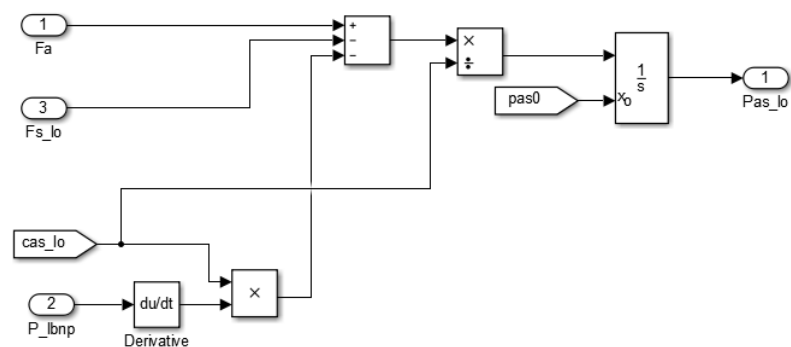
Obr. 6.12 Horní arteriální systémový blok



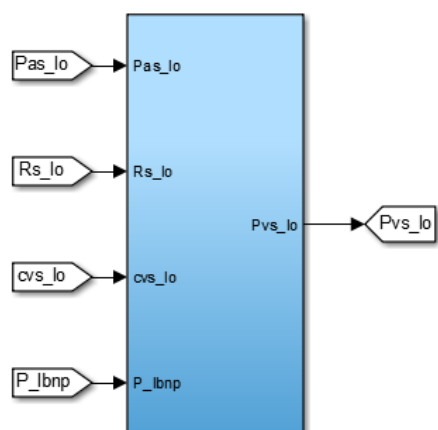
Obr. 6.13 Blokové schéma horního arteriálního systémového bloku



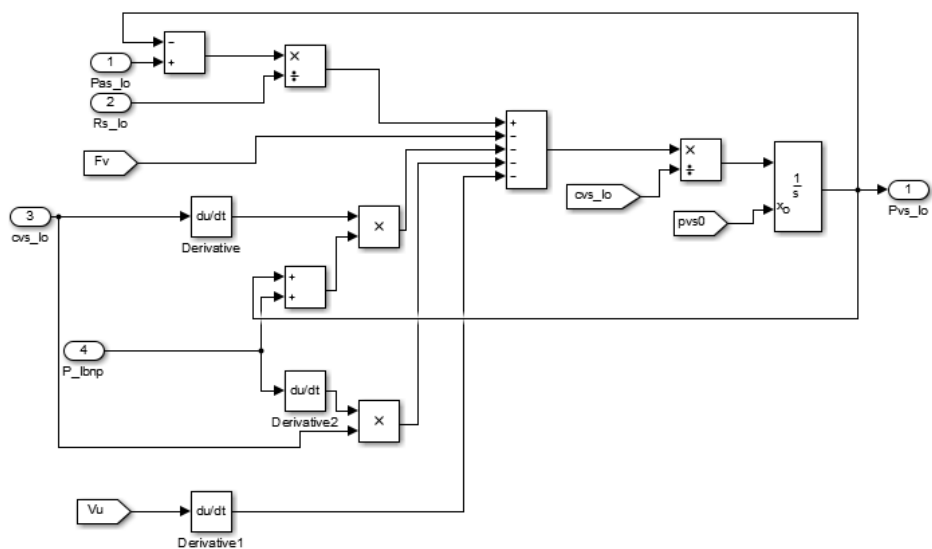
Obr. 6.14 Dolní arteriální systémový blok



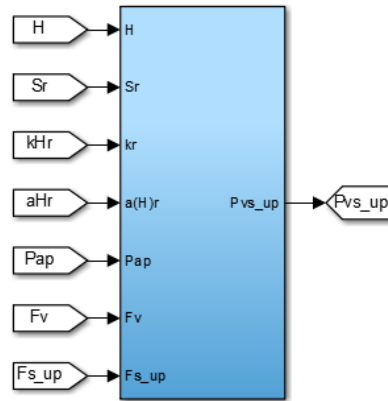
Obr. 6.15 Blokové schéma dolního arteriálního systémového bloku



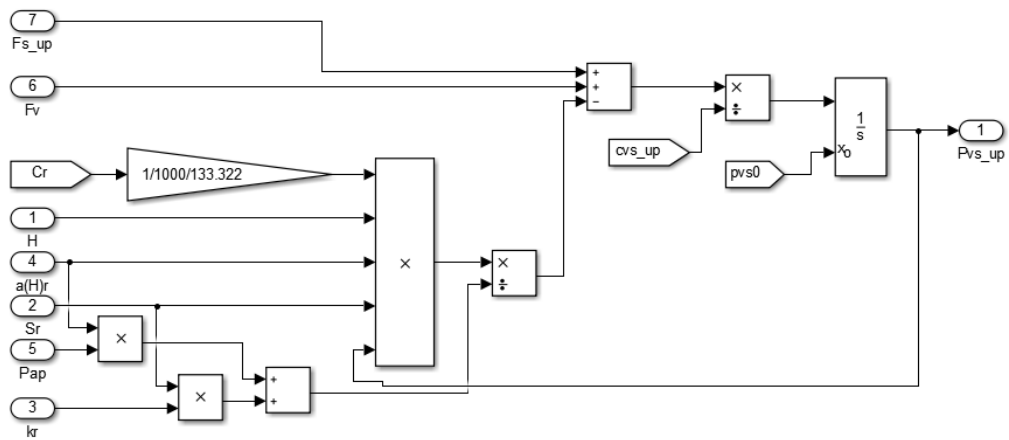
Obr. 6.16 Dolní žilní systémový blok



Obr. 6.17 Blokové schéma dolního venózního systémového bloku



Obr. 6.18 Horní žilní systémový blok

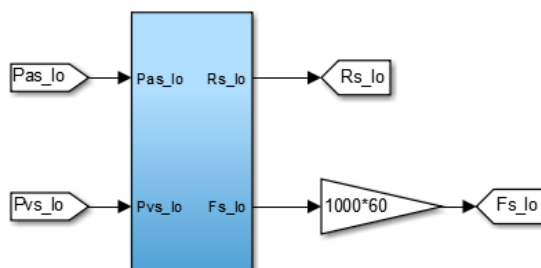


Obr. 6.19 Blokové schéma horního žilního systémového bloku

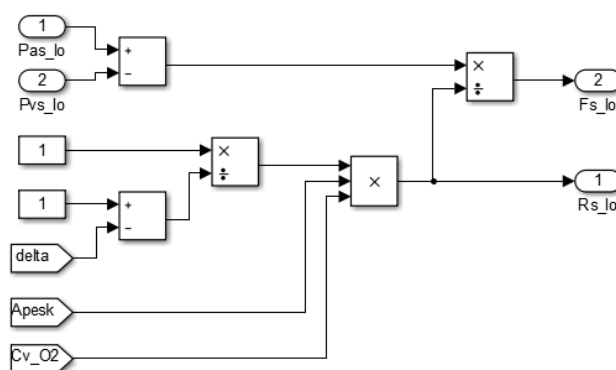
Je potřeba přidat několik nových průtokových rovnic pro CVS. Pro přesnost modelu je důležité zahrnout horní a dolní kompartment, jak v arteriální tak i žilní cévní soustavě. Novou funkcí je "max. funkce" v první rovnici, která působí na žilní chlopně, aby bylo zabráněno zpětnému toku. K další změně dojde ve druhé a třetí rovnici, kdy je přidán LBNP tlak. Ostatní pomocné rovnice jsou, obecně, stejně jako u základního CVRS modelu [5]:

$$\begin{aligned}
 F_v &= \frac{1}{R_v} \max(0, P_{vs,lo} - P_{vs,up}), \\
 F_a &= \frac{P_{as,up} - P_{as,lo}}{R_a}, \\
 F_{s,up} &= \frac{P_{as,up} - P_{vs,up}}{R_{s,up}}, \\
 F_{s,lo} &= \frac{P_{as,lo} - P_{vs,lo}}{R_{s,lo}}, \\
 F_p &= \frac{P_{ap} - P_{vp}}{R_p}.
 \end{aligned}
 \tag{6.9}$$

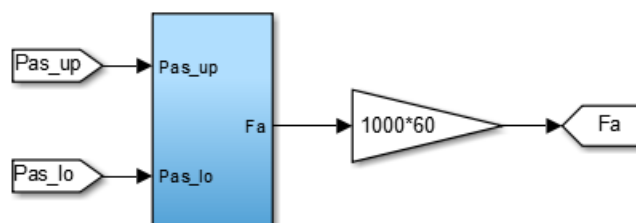
Soubor rovnic 6.9 je rozšířen o symboly, "up" a "lo" pro horní a dolní kompartment. Tyto rovnice průtoku jsou odvozeny stejným způsobem jako pro základní CVRS model a řídí se jednoznačně z informací uvedených na Obr. 6.7. Plicní obvod zůstává stejný.



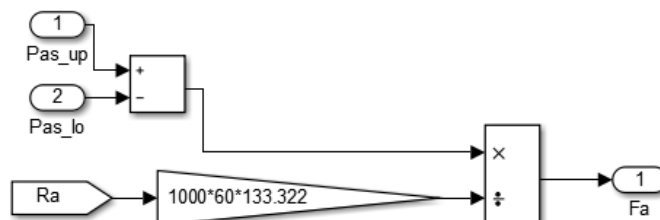
Obr. 6.20 Dolní periferní systémový blok



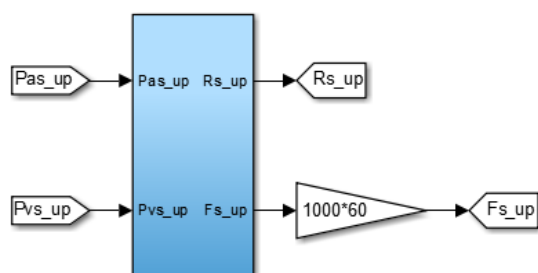
Obr. 6.21 Blokové schéma dolního periferního systémového bloku



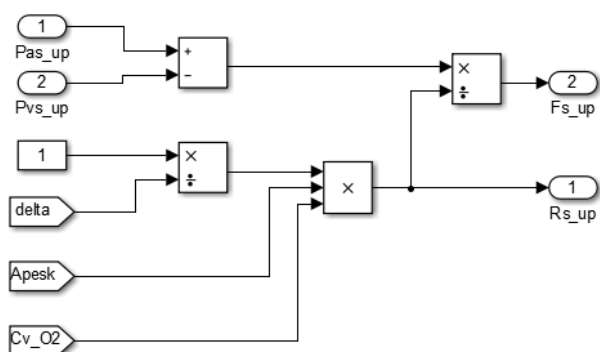
Obr. 6.22 Blok průtoku krve artériemi



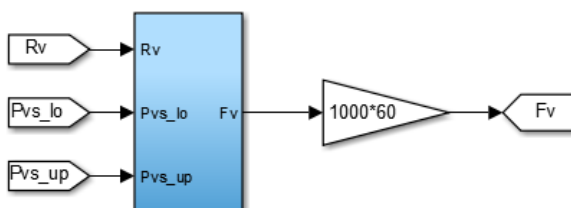
Obr. 6.23 Blokové schéma průtoku krve artériemi



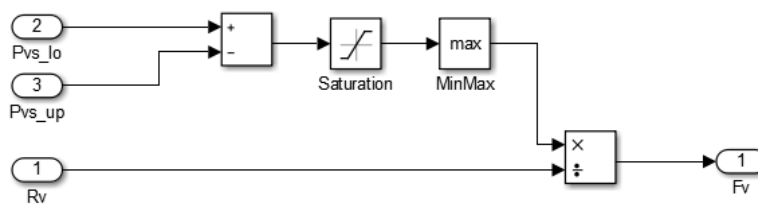
Obr. 6.24 Horní periferní systémový blok



Obr. 6.25 Blokové schéma horního periferního systémového bloku



Obr. 6.26 Průtok krve vénami



Obr. 6.27 Blokové schéma průtoku krve vénami

Tab. 6.1 Srovnání hodnot u LBNP testování

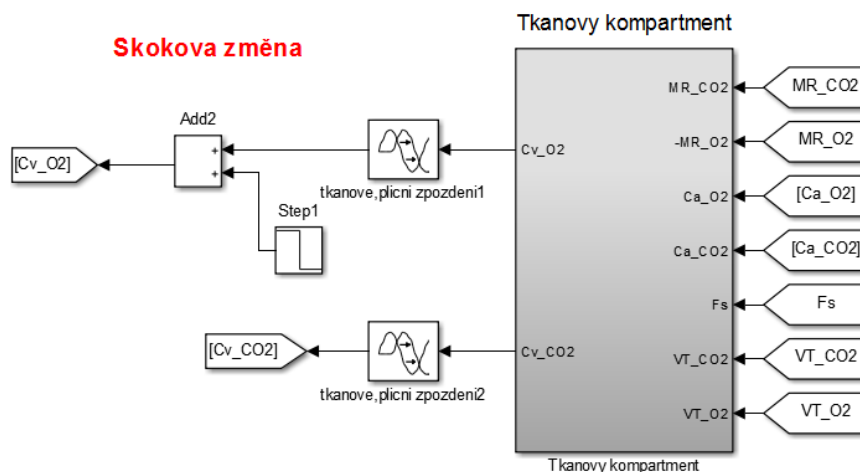
Parametr	Tabulkové hodnoty LBNP testu	Simulované hodnoty LBNP testu	Jednotky
\dot{V}_A	5,264	4,542	[l/min]
H	90,000	81,910	[min ⁻¹]
S_r	5,262	5,986	[mmHg]
P_{ap}	14,400	14,990	[mmHg]
P_{vp}	5,735	6,003	[mmHg]
P_{a,O_2}	102,459	103,600	[mmHg]
V_{strr}	0,070	0,051	[l]
V_u	2,395	2,342	[l]
V_{tot}	5,065	4,706	[l]

Tab. 6.1 uvádí vybrané hodnoty, které byly simulované pomocí sestaveného modelu pro LBNP test. Hodnoty jsou porovnány s hodnotami, které se nacházejí v tabulkách 3.7 a 3.8 použité z literatury [5][18]. Některé hodnoty spadají do tabulkových doporučených hodnot a některé hodnoty se mezi sebou liší. To může být způsobeno právě simulačním řešením, kdy byly nastaveny hodnoty na bloku *Ramp* u klidového objemu V_u a hodnoty na skokové změně *Step* u tlaku LBNP. Tyto hodnoty ovlivňují celou funkci LBNP modelu. Tyto parametry nebyly přesně známy, a byly odhadnuty.

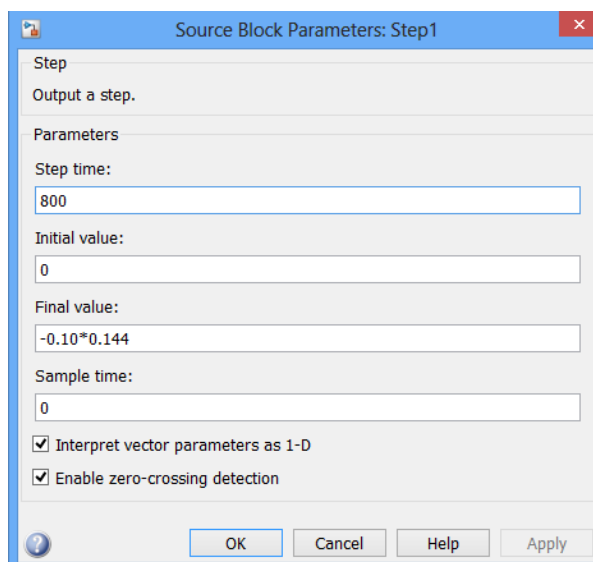
6.3 Případová studie č. 3: Porucha koncentrace O_2 ve venózní krvi

Tato případová studie sleduje reakci kardiorespiračního systému na snížení koncentrace okysličení venózní krve C_{vO_2} o 10% a následně o 15%.

Změna byla simulována u koncentrace kyslíku ve venózní krvi vystupující z tkáňového kompartmentu. Skoková změna začala ve zvoleném okamžiku 800 s, když je celý systém v ustáleném stavu. Tuto změnu provedeme v modelu pomocí bloku *Step*, na kterém nastavíme hodnoty. Čas simulace je 1000 s, skoková změna byla nastavena na $(-0,10 \cdot 0,144)$, kdy hodnota 0,144 mmol/l vychází z počáteční hodnoty koncentrace kyslíku ve venózní krvi a hodnota -0,10 znamená snížení C_{v,O_2} o 10% (pak se přenastaví na $-0,15 \rightarrow 15\%$).



Obr. 6.28 Blok tkáňového kompartmentu se skokovou změnou na výstupu C_{vO_2}



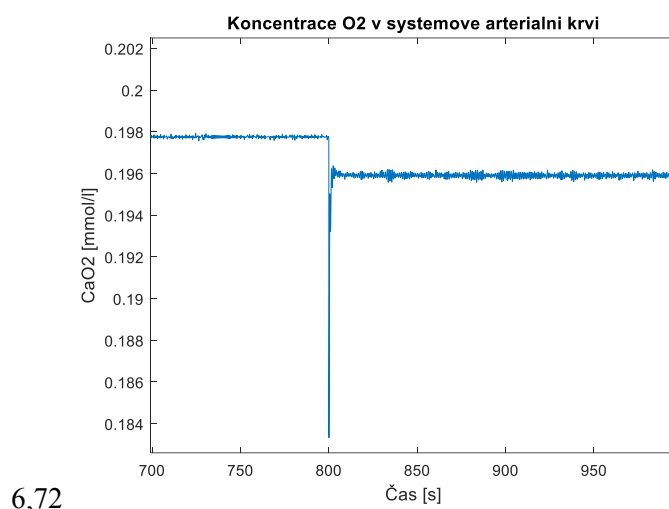
Obr. 6.29 Nastavení bloku Step se snížením C_{vO_2} o 10%

Celkový čas simulace je 1000 s a skoková změna se projeví v 800 s. V případě snížení C_{vO_2} o 15%, stačí přepsat hodnotu v třetím řádku „Final value“ z -0,10 na -0,15.

6.3.1 Výsledné průběhy koncentrací a tlaků po skokové změně C_{vO_2}

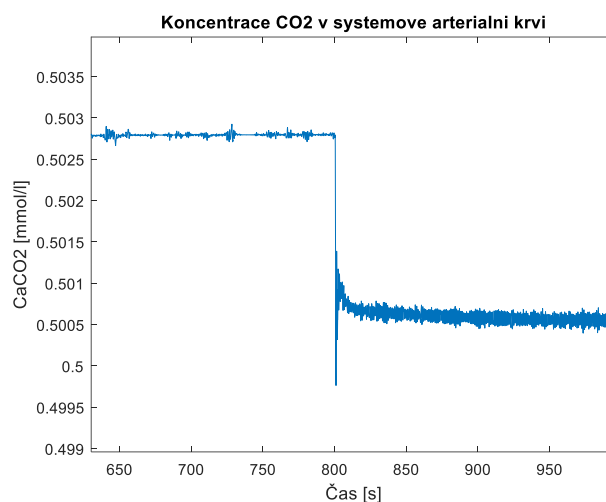
Celkový simulační čas byl u všech grafů nastaven na 1000 s. Skoková změna byla provedena v čase 800 s. Grafické znázornění snížení C_{vO_2} o 10% a následně o 15% bylo provedeno u koncentrací a tlaků O_2 a CO_2 v arteriální a venózní krvi. Jednotlivé grafy jsou popsány a v závěru kapitoly se nacházejí srovnávací tabulky Tab. 6.2 a Tab. 6.3, které popisují původní hodnoty, hodnoty po ustálení a procentuální změny mezi nimi.

6.3.1.1 Reakce CVRS na snížení C_{vO_2} o 10%



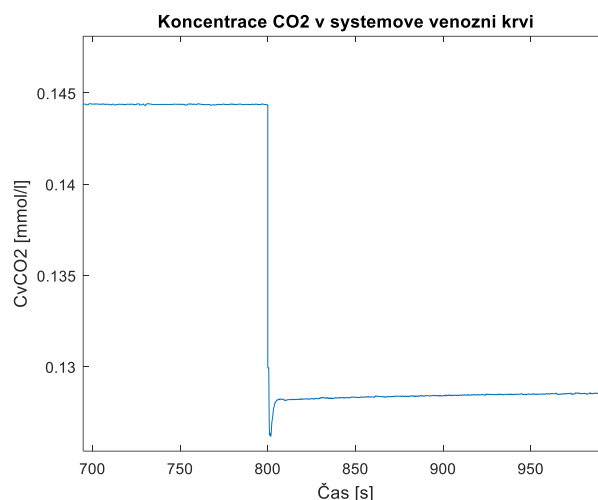
Obr. 6.30 Průběh koncentrace O_2 v arteriální krvi

Na Obr. 6.35 lze vidět reakci koncentrace O_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 10%. Skoková změna nastala v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět ustálení hodnoty bez poruchy. Nastává snížení výsledné hodnoty z 0,198 na 0,1958 mmol/l. Na grafu lze vidět rozdíl koncentrace kyslíku před skokovou změnou a těsně po ní, jedná se o cca - 1,12%.



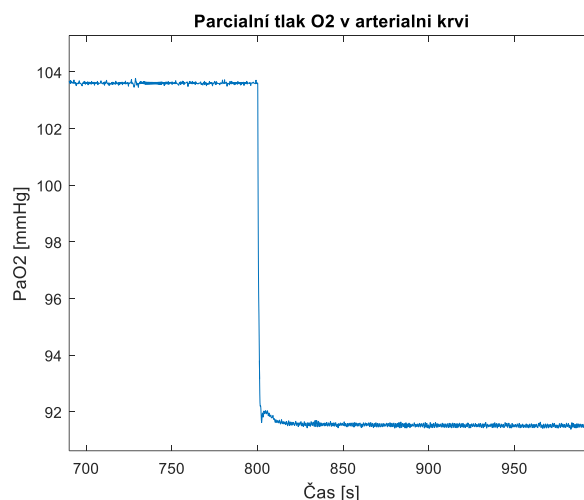
Obr. 6.31 Průběh koncentrace CO_2 v arteriální krvi

Na Obr. 6.31 je patrná reakce koncentrace CO_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 10%. Skoková změna byla provedena v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět pozvolný nárůst křivky, až dojde k ustálení hodnoty bez poruchy. Následuje skoková změna a výsledné snížení hodnoty z 0,5003 na 0,5005 mmol/l. Procentuální změna koncentrace oxidu uhličitého před skokovou změnou a těsně po ní je téměř zanedbatelná - 0,04%, i když v grafu ji lze vnímat jako velkou.



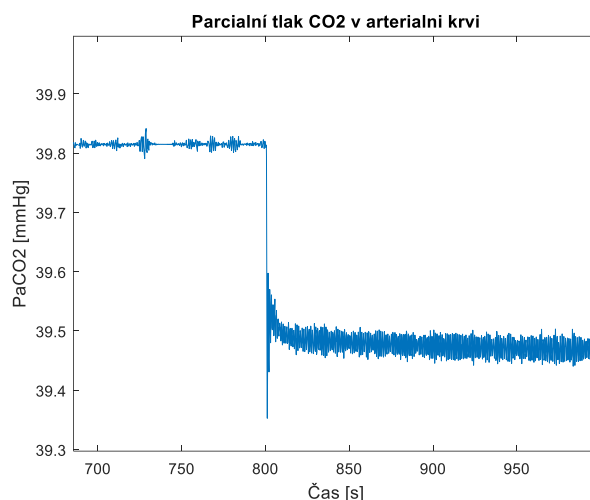
Obr. 6.32 Průběh koncentrace CO_2 ve venózní krvi

Na Obr. 6.32 pozorujeme reakci koncentrace CO_2 ve venózní krvi na snížení C_{vO_2} o 10%. Před započítím skokové změny v čase 800 s, lze vidět pozvolný pokles křivky, až dojde k ustálení hodnoty bez poruchy. Následuje skoková změna a výsledné snížení hodnoty z 0,5486 na 0,546 mmol/l. Změna koncentrace oxidu uhličitého před skokovou změnou a těsně po ní je - 0,48%.



Obr. 6.33 Průběh tlaku O_2 v arteriální krvi

Na Obr. 6.33 lze vidět reakci parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 10%. Na počátku je ustálený stav parciálního tlaku kyslíku bez poruchy. Poté dochází ke skokové změně, která nastala v čase 800 s. Výsledné snížení hodnoty C_{vO_2} se projevilo na P_{aO_2} z 103,50 na 91,520 mmHg. V grafu lze vidět největší změnu rozdílu tlaku kyslíku před skokovou změnou a těsně po ní, procentuální změna je - 13,09%.

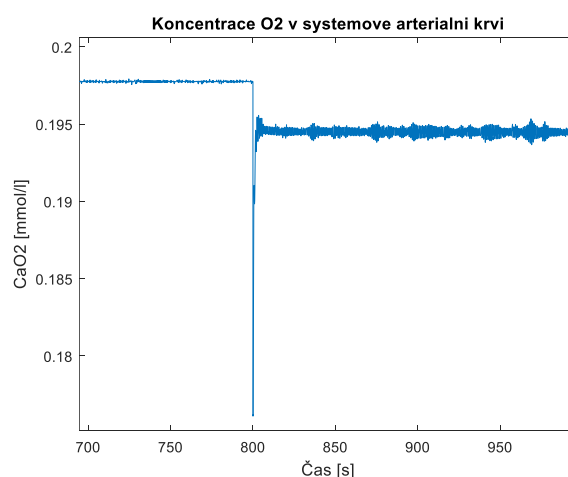


Obr. 6.34 Průběh tlaku CO_2 v arteriální krvi

Obr. 6.34 a Obr. 6.31 jsou si graficky podobné, liší se pouze výslednými hodnotami. Je to způsobené tím, že z plicního kompartmentu vycházejí hodnoty v podobě C_{aCO_2} a C_{aO_2} . Tyto hodnoty jsou následně přepočteny na parciální tlaky, v tomto případě P_{aCO_2} .

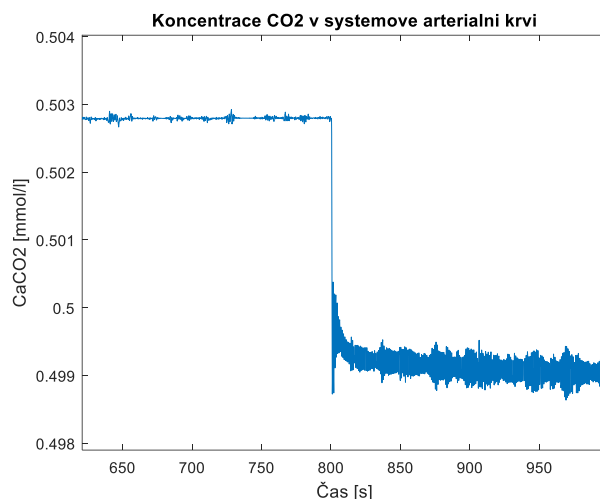
Jedná se o reakci parciálního tlaku CO_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 10%. Před skokovou změnou, která nastala v čase 800s, lze vidět pozvolný nárůst křivky a ustálení hodnoty bez poruchy. Výsledná hodnota po snížení C_{vO_2} je z 39,810 na 39,450 mmHg. Procentuální skoková změna je nepatrná – 0,91%.

6.3.1.2 Reakce CVRS na snížení C_{vO_2} o 15%



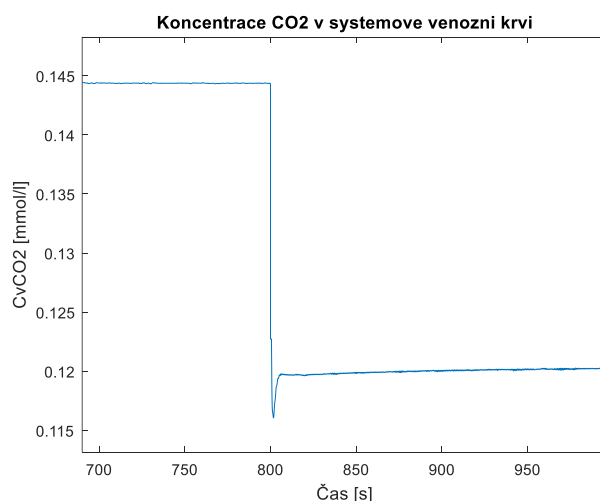
Obr. 6.35 Průběh koncentrace O_2 v arteriální krvi

Na Obr. 6.35 lze vidět reakci koncentrace O_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 15%. Skoková změna nastala v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět ustálení hodnoty bez poruchy. Poté dochází ke snížení výsledné hodnoty z 0,198 na 0,194 mmol/l. Na grafu lze vidět větší rozdíl koncentrace kyslíku před skokovou změnou a těsně po ní, jedná se o cca - 2,06%.



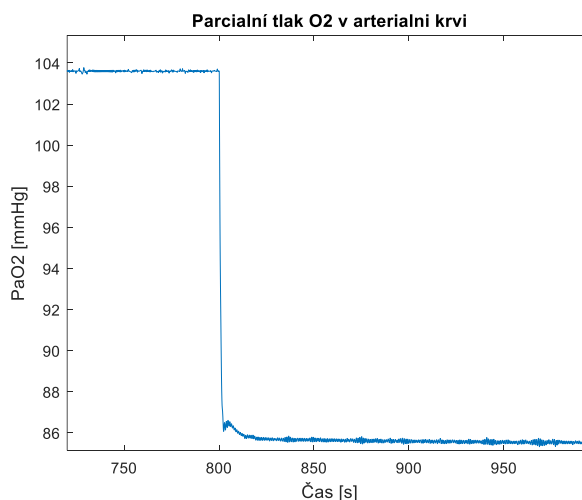
Obr. 6.36 Průběh koncentrace CO_2 v arteriální krvi

Na Obr. 6.36 lze vidět reakci koncentrace CO_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 15%. Skoková změna nastala v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět pozvolný nárůst křivky a ustálení hodnoty bez poruchy. Následuje výsledné snížení hodnoty z 0,5003 na 0,4988 mmol/l. I když v grafu lze vidět větší rozdíl koncentrace oxidu uhličitého před skokovou změnou a těsně po ní, procentuální změna je malá - 0,03%.



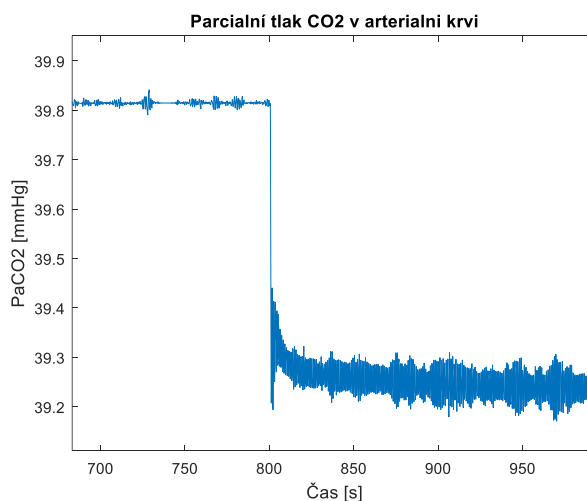
Obr. 6.37 Průběh koncentrace CO_2 ve venózní krvi

Na Obr. 6.37 lze vidět reakci koncentrace CO_2 ve venózní krvi na snížení C_{vO_2} o 15%. Skoková změna nastala v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět pozvolné klesání křivky, až dochází k ustálení hodnoty bez poruchy. Následuje skoková změna a výsledné snížení hodnoty z 0,5486 na 0,5442 mmol/l. Procentuální změna koncentrace oxidu uhličitého před skokovou změnou a těsně po ní je - 0,89%.



Obr. 6.38 Průběh tlaku O_2 v arteriální krvi

Na Obr. 6.38 lze vidět reakci parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 15%. Skoková změna nastala v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět ustálenou hodnotu parciálního tlaku kyslíku bez poruchy. Následuje výsledné snížení hodnoty z 103,50 na 85,67 mmHg. V grafu lze vidět největší změnu rozdílu tlaku kyslíku před skokovou změnou a těsně po ní, procentuální změna je - 20,81%.



Obr. 6.39 Průběh tlaku CO_2 v arteriální krvi

Obr. 6.39 a Obr. 6.36 jsou si graficky podobné, liší se výslednými hodnotami. Je to způsobené tím, že z plicního kompartmentu vycházejí hodnoty v podobě C_{aCO_2} a C_{aO_2} a následně dochází k přepočtu těchto hodnot na parciální tlaky, v tomto případě P_{aCO_2} . Jedná se o reakci parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi na snížení C_{vO_2} o 15%. Skoková změna nastala v čase 800 s. Před tímto časem lze vidět pozvolný nárůst křivky a ustálení hodnoty bez poruchy. Výsledné snížení hodnoty je z 39,810 na 39,22 mmHg. Procentuální skoková změna je - 1,50%.

Tab. 6.2 Hodnoty proměnných po skokové změně C_{vO_2} (10%)

Parametr	Původní ustálená hodnota	Ustálená hodnota po skokové změně	Jednotky	% změna
C_{aO_2}	0,198	0,1958	[mmol/l]	- 1,12%
C_{aCO_2}	0,5003	0,5005	[mmol/l]	- 0,04%
C_{vCO_2}	0,5486	0,546	[mmol/l]	- 0,48%
P_{aO_2}	103,50	91,520	[mmHg]	- 13,09%
P_{aCO_2}	39,810	39,450	[mmHg]	- 0,91%

Tab. 6.3 Hodnoty proměnných po skokové změně C_{vO_2} (15%)

Parametr	Původní ustálená hodnota	Ustálená hodnota po skokové změně	Jednotky	% změna
C_{aO_2}	0,198	0,194	[mmol/l]	- 2,06%
C_{aCO_2}	0,5003	0,4988	[mmol/l]	- 0,03%
C_{vCO_2}	0,5486	0,5442	[mmol/l]	- 0,81%
P_{aO_2}	103,50	85,67	[mmHg]	- 20,81%
P_{aCO_2}	39,810	39,22	[mmHg]	- 1,5%

Celkový simulační čas byl nastaven na 1000s. Výsledné křivky jsou u většiny grafů v ustáleném stavu. U některých průběhů lze pozorovat „zašuměný“ charakter, což souvisí s nastavením simulačního modelu, zejména s řešičem (musí být použit řešič pro STIFF systém), dále s nastavením kroku pro numerickou metodu, relativní a absolutní přesnosti. Skoková změna byla provedena v 800 s.

Největší změny v procentuálním snížení koncentrace O_2 ve venózní krvi C_{vO_2} nastalo u parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi. C_{vO_2} vstupuje do plicního kompartmentu, kde výstupem je hodnota C_{aO_2} , která je následně přepočtena na P_{aO_2} . Hodnota C_{aO_2} vstupuje do tkáňového kompartmentu. Když dojde ke změně koncentrace O_2 v tkáni, projeví se to snížením tlaku O_2 v plicích.

7 Závěr

Diplomová práce se zabývá problematikou modelování a simulace kardiorespiračního modelu. V úvodu práce jsou popsány základní pojmy z oblasti modelování se zaměřením na modelování biologických systémů. Dále je zmíněna oblast týkající se fyziologie kardiorespiračního systému. Tato část byla rozdělena na kardiovaskulární a respirační. Základem bylo popsat jednotlivé děje a funkce těchto systémů pro lepší pochopení a následné řešení kardiorespiračního modelu. Jednotlivé kompartmenty tvořící CVRS model byly popsány příslušnými matematickými rovnicemi.

Praktická část obsahuje propojení kardiovaskulárního a respiračního modelu za účelem sestavení nového kardiorespiračního modelu. Hodnoty propojující tyto modely jsou: systémový průtok krve (F_S), plicní průtok krve (F_p) a koncentrace kyslíku v systémové arteriální krvi (C_aO_2). Po propojení CVS a RS modelu byl oživen a doladěn konečný CVRS model.

V práci byl vytvořen jeden základní model (reprezentující ustálené stavy) a tři případové studie (vzniklé modifikací základního modelu). Tyto tři případové studie jsou využity pro analýzu modelu. Cílem těchto experimentů je provést simulaci systému při zvolených změnách parametrů a sledovat celkové reakce. První studie sleduje reakci kardiovaskulárního a respiračního systému na snížení koncentrace okysličení arteriální krve C_{aO_2} o 5%. Tato změna je provedena v modelu pomocí skokové změny, která započne ve zvoleném okamžiku 800 s. CVRS model je testován po dobu 1300 s, aby došlo k ustálenému stavu celého systému. Sledují se změny průběhů C_{aCO_2} , C_{vCO_2} , H a V_{stirr} . Změna koncentrace kyslíku v arteriální krvi je důsledkem zvýšení tepové frekvence a středního objemu pravé komory a následně poklesem koncentrace CO_2 v arteriální a venózní krvi.

Druhá studie se zabývá reakcí systému během LBNP testu. Dle matematických rovnic z literatury [5] byly sestaveny doplňující kompartmenty, které byly rozšířeny o symboly, "up" a "lo" pro horní a dolní kompartment. Kvůli nedostatku znalostí všech vstupních hodnot muselo být provedeno simulační řešení, které vychází z rovnice 6.7. Průběh V_u byl simulován pomocí bloku rampa, s počáteční hodnotou 3,671 a konečnou hodnotou 2,342. Hodnota P_{lbnp} je dána skokovou změnou 1000 s. Celková doba simulace je 1500 s. Bylo vybráno jen pár výsledných hodnot, které jsou uvedeny v Tab. 6.1. Tyto hodnoty jsou porovnány s hodnotami, které se nacházejí v tabulkách 3.7 a 3.8 použité z literatury [5]. Některé hodnoty spadají do tabulkových doporučených hodnot a některé hodnoty se mezi sebou liší. To může být způsobeno právě simulačním řešením, kdy byly nastaveny hodnoty na bloku *Ramp* u klidového objemu V_u a hodnoty na skokové změně *Step* u tlaku LBNP.

Třetí a poslední případová studie se zabývala reakcí kardiorespiračního systému na snížení koncentrace okysličení venózní krve C_{vO_2} o 10% a následně o 15%. Snížením koncentrace kyslíku se projevily změny v koncentracích a parciálních tlacích krevních plynů. Největší změny v procentuálním snížení koncentrace O_2 ve venózní krvi C_{vO_2} nastaly u parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi. U 10% změny to bylo - 13,09% a u 15% změny byla výsledná hodnota - 20,81%. Celá praktická část byla řešená v software MATLAB Simulink R2015b.

Vlastním přínosem pro sestrojení kardiorespiračního modelu je vzájemné propojení modelů kardiovaskulárního a respiračního systému a úprav a nominálních hodnot převzatých z literatury [5], dále zejména vytvoření simulačního modelu pro LBNP test, který vznikl rozsáhlejší modifikací základního modelu.

Tento model může být dále využit k modelování průběhů vybraných veličin jako reakce na definované změny či poruchy nebo jako modelování komplexních speciálních jevů např. chronické srdeční selhání, řízení objemu krve a krvácení, HUT test a také pro výuku předmětu Simulace a modelování biologických systémů.

8 Seznam použitých zdrojů

- [1] HOLČÍK, Jiří. *Modelování a simulace biologických systémů*. Vyd. 1. V Praze: Nakladatelství ČVUT, 2006, 133 s. ISBN 80-01-03470-4.
- [2] POTŮČEK, Jiří. *Metodologie modelování biologických systémů*. Vyd. 1. V Praze: České vysoké učení technické, 2009, 191 s. ISBN 978-80-01-04412-4.
- [3] BUNDIL, Lukáš. *Vyukový simulátor respirace a jejích patologií*. Praha, 2013. Diplomová práce. ČVTU - Praha. Vedoucí práce Filip Ježek.
- [4] ŠINDELKOVÁ, Kristýna. *Modelování a simulace činnosti respiračního systému*. Ostrava, 2015. Diplomová práce. VŠB-TU Ostrava. Vedoucí práce Štěpán Ožana.
- [5] BATZEL, Jerry J. *Cardiovascular and respiratory systems: modeling, analysis, and control*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, c2007, xix, 274 p. ISBN 08-987-1617-9.
- [6] ECK, Vladimír a Miroslav RAZÍM. *Biokybernetika*. Vyd. 1. Praha: ČVUT, 1996, iv, 150 s. ISBN 80-01-01445-2.
- [7] PAZOUREK, Jaroslav. *Simulace biologických systémů*. Praha: Grada, 1992, 284 s. ISBN 80-856-2313-7.
- [8] KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 790 s. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [9] MERKUNOVÁ, Alena a Miroslav OREL. *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2008, 302 s. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-1521-6.
- [10] *Fyziologie člověka: Krevní oběh* [online]. 2014 [cit. 2015-10-06]. Dostupné z: <https://publi.cz/books/151/08.html>
- [11] DYLEVSKÝ, Ivan. *Základy funkční anatomie člověka*. 1. vyd. V Praze: České vysoké učení technické, 2013, 213 s. ISBN 978-80-01-05249-5.
- [12] *Srdce a cévy: Hemodynamika* [online]. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010 [cit. 2016-04-25]. Dostupné z: <http://pfyziol.fup.upol.cz/castwiki2/?p=1910>
- [13] TIMISCHL, Susanne. *A Global Model for the Cardiovascular and Respiratory System*. Graz, 1998. Disertační práce. Faculty for Natural Sciences, Karl-Franzens University of Graz
- [14] ŠKANDERA, David. *Modelování a analýza modelů kardiovaskulárního a respiračního systému*. Ostrava, 2013. Bakalářská práce. VŠB - TU Ostrava. Vedoucí práce Štěpán Ožana.
- [15] KUPKA, Libor. *MATLAB & SIMULINK: studijní materiály pro předmět Základy Kybernetiky*. Liberec, 2008. Učební texty. Fakulta mechatroniky a mezioborových inženýrských studií, Technická univerzita v Liberci.
- [16] KANA, Michel. *Zjednodušený model kardiovaskulárního systému: Laboratorní cvičení z modelování a simulací fyziologických procesů*. Praha, 2008. Projektová práce. Technická univerzita Praha- Fakulta biomedicínského inženýrství.
- [17] ŠIROKÝ, Michal. *Základy práce s programem Simulink* [online]. Horní Bříza, 2007 [cit. 2016-01-16]. Dostupné z: http://www.michalsiroky.com/control/materialy/simulink/navod_na_simulink.pdf. Učební texty.

- [18] *Normal Hemodynamic Parameters and Laboratory Values* [online]. Irvine, CA 92614 USA: Edwards Lifesciences, 2009 [cit. 2016-01-17]. Dostupné z: <http://ht.edwards.com/scin/edwards/sitecollectionimages/edwards/products/presep/ar04313hemodyn-pocketcard.pdf>
- [19] JABOR, Antonín. *Vnitřní prostředí*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1221-5.
- [20] *Respirační systém: Vazebné funkce a dynamika molekuly hemoglobinu* [online]. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010 [cit. 2016-04-25]. Dostupné z: <http://pfyziol.fup.upol.cz/castwiki2/?p=11844>
- [21] COOKE, W. H. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *Journal of Applied Physiology* [online]. 2004, **96**(4), 1249-1261 [cit. 2016-04-26]. DOI: 10.1152/jappphysiol.01155.2003. ISSN 8750-7587. Dostupné z: <http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jappphysiol.01155.2003>
- [22] ESCH, B. T. A., J. M. SCOTT a D. E. R. WARBURTON. Construction of a lower body negative pressure chamber. *AJP: Advances in Physiology Education*. 2007, **31**(1), 76-81. DOI: 10.1152/advan.00009.2006. ISSN 1043-4046. Dostupné také z: <http://ajpadvan.physiology.org/cgi/doi/10.1152/advan.00009.2006>
- [23] BROWN, C. M., M. J. HECHT, B. NEUNDORFER a M. J. HILZ. Effects of Lower Body Negative Pressure on Cardiac and Vascular Responses to Carotid Baroreflex Stimulation. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*. Německo, 2003, (52), 637-645. ISSN 0862-8408.

9 Seznam příloh

Příloha I - Schéma základního CVRS modelu

Příloha II – CD:

- diplomová práce ve formátu .pdf
- model simulace základního CVRS systému
- model simulace změny C_{aO_2}
- model simulace LBNP testu
- model simulace změny C_{vO_2}